

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-226373

(P 2 0 0 0 - 2 2 6 3 7 3 A)

(43) 公開日 平成12年8月15日 (2000.8.15)

(51) Int. Cl.	識別記号	F I	マークコード (参考)
C07D215/12		C07D215/12	4C031
A61P 1/00		A61K 31/00	601 4C063
3/10			603 N 4C065
25/00			625 B 4C086
25/04			626

審査請求 未請求 請求項の数28 O L (全93頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平11-100828	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成11年4月8日 (1999.4.8)	(72) 発明者	鈴木 伸宏 茨城県つくば市大字谷田部1077番地50
(31) 優先権主張番号	特願平10-96422	(72) 発明者	加藤 金芳 兵庫県川西市丸山台2丁目2番地40
(32) 優先日	平成10年4月8日 (1998.4.8)	(72) 発明者	竹河 志郎 茨城県つくば市梅園2丁目5番地の3 梅園スクエアB棟305号
(33) 優先権主張国	日本 (JP)	(74) 代理人	100114041 弁理士 高橋 秀一 (外2名)
(31) 優先権主張番号	特願平10-345328		
(32) 優先日	平成10年12月4日 (1998.12.4)		
(33) 優先権主張国	日本 (JP)		

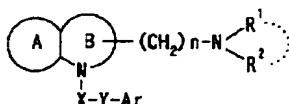
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】アミン誘導体、その製造法および剤

(57) 【要約】 (修正有)

タチンに起因する疾患等の予防・治療に有用である。

【解決手段】 下記式



〔式中、A r は置換基を有していてもよい芳香族基；X はメチレン、S、SO、SO₂ またはCO；Y は主鎖の原子数が2ないし5のスペーサー；n は1～5の整数；i) R¹ およびR² は水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル、ii) R¹ およびR² は一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成、iii) R¹ またはR² はB環上の構成原子と結合して-(CH₂)_n-N= とともに置換基を有していてもよいスピロ環を形成；A環は置換基を有していてもよい芳香環；B環はさらにアルキルまたはアシルで置換されていてもよい含窒素4ないし7員非芳香環を示す。〕で表される化合物またはその塩。

【効果】 上記の化合物またはその塩は、優れたソマトスタン受容体結合作用等を有し、毒性も低く、ソマトス

(iii) 2-, 3-, 4-キノリル、1-, 2-, 3-インドリル; Xがメチレン、COまたはSO₂; Yが
(イ) ①シアノ、②C₆₋₁₀アリール、

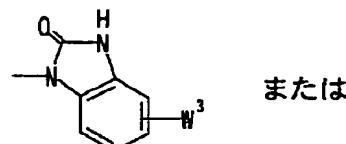
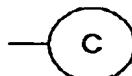
③式

【化3】

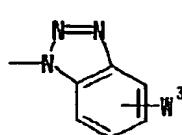


〔式中、J¹およびJ²はそれぞれCH、C(OH)またはNを、Q¹およびQ²はそれぞれ-(CH₂)_p-または-(CH₂)_p-CO-(CH₂)_q- (pおよびqはそれぞれ0ないし3の整数を示す)を、式

【化4】



または

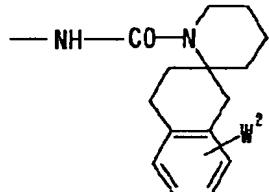


(W³は水素原子またはハロゲン化されていてよいC₁₋₆アルキルを示す)で表わされる基を示す]で表わされる基、

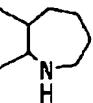
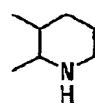
④C₁₋₆アラルキルオキシカルボキサミド、
⑤アミノ、
⑥C₁₋₆アラルキルカルボキサミド、
⑦C₁₋₆アルコキシカルボニルピペラジニルカルボキサミド、または

⑧式

【化7】

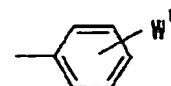


(W²はハロゲン化されていてよいC₁₋₆アルコキシを示す)で表わされる基を示す]で表わされる基、で置換されていてよいC₂₋₅アルキレン、(ロ)C₂₋₅アルケニレン、(ハ)-(CH₂)_m-Y¹-(mは1ないし4の整数を、Y¹はOまたはNR⁸、(R⁸は、水素原子またはC₁₋₆アルキルで置換されていてよいC₆₋₁₀アリールスルホニルを示す)、または(ニ)-NH-(CH



は、(i)式

【化5】



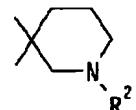
(W¹はハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてよいC₁₋₆アルキルカルボニル、ニトロまたはC₆₋₁₀アリールを示す)で表わされる基、(ii)ピリジル、ピリミジニル、または(iii)式

【化6】

z) r-(rは1ないし4の整数を示す); nが1または2;

- i) R¹およびR²がそれぞれ水素原子またはC₆₋₁₀アリールで置換されていてよいC₁₋₆アルキル、
- ii) R¹およびR²が一緒になって隣接する窒素原子とともにC₆₋₁₀アリールでそれぞれ置換されていてよいモルホリン、ピペリジン、ピペラジンまたはピロリジンを形成、または
- iii) R¹がB環上の構成原子と結合して-(CH₂)_n-N(R²)-とともに式

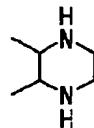
【化8】



〔式中、R²はC₁₋₆アルキルを示す〕で表される6員スピロ環を形成; A環がC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₆アラルキルオキシ、ハロゲン原子、またはハロゲン化されていてよいC₁₋₆アルキルカルボキサミドで置換されていてよいベンゼン環; B環がC₁₋₆アルキル、ホルミルまたはC₁₋₆アルキルカルボニルで置換されていてよい

【化9】

または

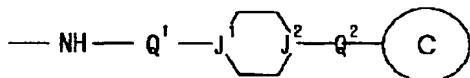


である請求項1記載の化合物、

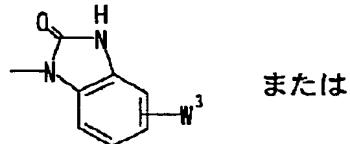
【請求項15】Yが(イ)①シアノ、②C₆₋₁₀アリール、
③C₇₋₁₆アラルキルオキシカルボキサミド、または
④アミノ、で置換されていてもよいC₂₋₅アルキレン、
(ロ)C₂₋₅アルケニレン、(ハ) -(CH₂)_m-Y¹-
(mは1ないし4の整数を、Y¹はOまたはNR¹、(R¹は、水素原子またはC₁₋₆アルキルで置換されていてよいC₆₋₁₀アリールスルホニルを示す)、または
(ニ)-NH-(CH₂)_r-(rは1ないし4の整数を示す)である請求項14記載の化合物、
10

【請求項16】XがCO; Yが(イ)①式

【化10】



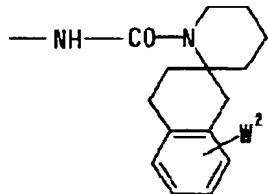
[式中、J¹およびJ²はそれぞれCH、C(OH)またはNを、Q¹およびQ²はそれぞれ-(CH₂)_p-または



(W³は水素原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルを示す)で表わされる基を示す]で表わされる基、

②C₇₋₁₆アラルキルオキシカルボキサミド、または
③アミノ、
④C₇₋₁₆アラルキルカルボキサミド、または
⑤C₁₋₆アルコキシカルボニルピペラジニルカルボキサミド、または
⑥式

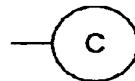
【化14】



(W²はハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシを示す)で表わされる基を示す]で表わされる基、で置換されていてもよいC₂₋₅アルキレン、(ロ)-(CH₂)_m-Y¹- (mは1ないし4の整数を、Y¹はOまたはNR¹、(R¹は、水素原子またはC₁₋₆アルキルで置換されていてよいC₆₋₁₀アリールスルホニルを示す)、または(ハ)-NH-(CH₂)_r-(rは1ないし4の整数を示す); nが1; R¹およびR²がそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル、A環がベンゼン環; およびB環が

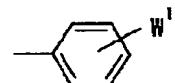
は-(CH₂)_p-CO-(CH₂)_q- (pおよびqはそれぞれ0ないし3の整数を示す)を、式

【化11】



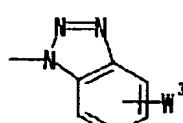
は、(i)式

【化12】

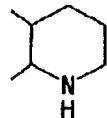


(W¹はハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル、ニトロまたはC₆₋₁₀アリールを示す)で表わされる基、(ii)ピリジル、ピリミジニル、または(iii)式

【化13】



【化15】



である請求項14記載の化合物。

【請求項17】A_rが3-インドリルである請求項16記載の化合物。

【請求項18】3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその

塩、

3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノプロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノプロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-1-ベンゾイル-4-ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

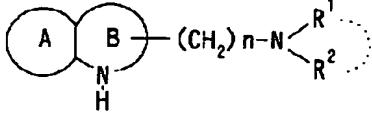
6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、

1-ベンゾイル-N-[(R)-2-[6-クロロ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-ピペリジンカルボキサミドまたはその塩、

1-[3-(4-ビフェニリル)プロパノイル-3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、または1-[3-(4-ビフェニリル)プロパノイル-3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩である請求項1記載の化合物。

【請求項19】式

【化16】



【式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩と、式

L-X-Y-Ar

【式中、Lは脱離基、他の記号は請求項1記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物の製造法。

【請求項20】請求項1記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

【請求項21】ソマトスタチン受容体結合阻害剤である請求項20記載の組成物。

【請求項22】ソマトスタチン受容体作動剤である請求項21記載の組成物。

10

20

30

40

50

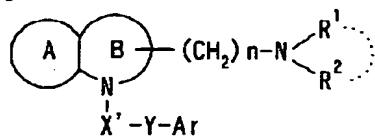
【請求項23】ソマトスタチン受容体拮抗剤である請求項21記載の組成物。

【請求項24】請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項25】請求項24記載のプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

【請求項26】式(I')：

【化17】



【式中、Arは置換基を有していてよい芳香族基、X'はメチレン、SO、SO₂またはCO、Yは主鎖の原子数が2ないし5のスペーサー、nは1ないし5の整数、

i) R¹およびR²はそれぞれ水素原子または置換基を有していてよい低級アルキル、

ii) R¹およびR²は一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有していてよい含窒素複素環を形成、または

iii) R¹またはR²はB環上の構成原子と結合して-(CH₂)_n-N=とともに置換基を有していてよいスピロ環を形成、A環は置換基を有していてよい芳香環、B環はさらにアルキルまたはアシルで置換されていてよい含窒素4ないし7員非芳香環を示す]で表される化合物またはその塩を含有してなるソマトスタチン受容体結合阻害剤。

【請求項27】緑内障、先端巨大症、糖尿病、糖尿病合併症、うつ、または腫瘍の予防・治療薬である請求項26記載の阻害剤。

【請求項28】鎮痛剤である請求項26記載の阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

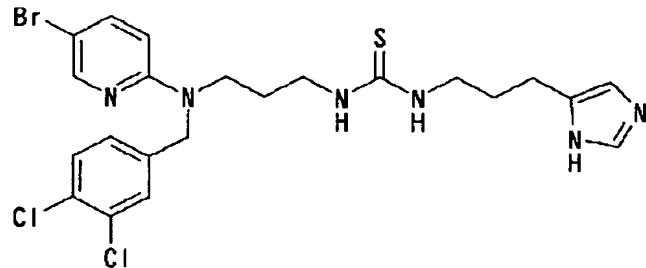
【発明の属する技術分野】本発明は、新規アミン誘導体、その製造法およびそれを含有する医薬に関する。さらに詳しくは、ソマトスタチン受容体結合阻害作用等を有し、ソマトスタチンに関する疾患等の予防・治療に有効な化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】ソマトスタチン(somatostatin)は、成長ホルモン抑制因子(somatotropin release inhibiting factor; SRIF)として、1973年に見出された。また、ソマトスタチンの受容体には現在までに5個のサブタイプが見出されており、それぞれSSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4およびSSTR5と命名されている(例、Endocrinology、136巻、3695-3697頁、1995年、Trends in Pharmacological Sciences、87-94頁、18巻、1997年、Life Science、57巻、1249-1265頁、1995年等)。ソマトスタチンは生体内において、種々のホルモン、増殖因子、生理活性物質

の产生・分泌に対して抑制的に働くことが知られている。ソマトスタチンが抑制的に働くホルモンには、成長ホルモン(GH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、プロラクチン、インスリン、グルカゴンなどがある。このためソマトスタチンは内分泌系、外分泌系、神経系などにおいて多彩な機能を有し、ソマトスタチンを標的とした医薬品の開発が積極的に進められている(例、Endocrinology、136巻、3695-3697頁、1995年、Trends in Pharmaceutical Sciences、87-94頁、18巻、1997年等)。ソマトスタチンに起因する疾患としては、糖尿病などの生活習慣病、中枢神経系疾患、免疫系疾患、ホルモン依存性腫瘍などが挙げられる。ソマトスタチンそのもの、またはその類縁体を医薬品として開発する試みもなされており、例えば、ソマトスタチン受容体作動薬として知られているオクトレオチド(octreotide)はホルモン性腫瘍の治療薬として市販されている。

【0003】ソマトスタチン受容体結合作用、特に選択

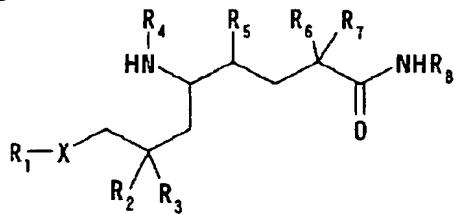


で表される化合物が知られている (J. Am. Chem. Soc., 120巻、1368-1373頁、1998年、WO 97/43278)。

【0004】一方、アミン誘導体としては、以下の化合物が知られている。

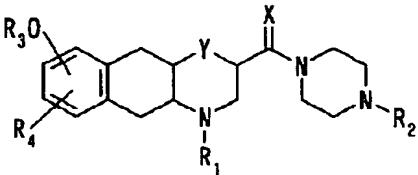
1) J. Med. Chem.、34巻、2624-2633頁、1991年には、弱い鎮痛作用を有するとして、下式で表される化合物が記載されている。

【化20】



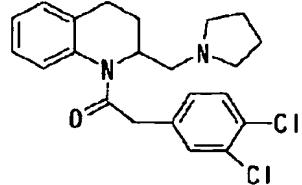
(Aは直接の結合、メチレン、エチレン、イミノ、オキシまたはチオ、R₁はC₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ-C₁₋₄アルキル等、R₁₀は水素またはC₁₋₄アルキル、R₁₁は水素またはハロゲンである)等のアリールアミノ等、Xはカルボニル等、R₂およびR₃は水素等、R₅はヒドロキシル等、R₆は水素等、R₇は水素等、R₈は脂肪族基等である。]で表される化合物の合成中間体としての、3-(N,N-ジメチルアミノメチル)-1,2,3,4-テトラ

10
的SSTR1アンタゴニスト作用を有するとして、式
【化18】



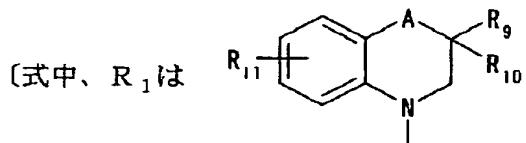
[式中、XはOまたはH、H、Yは-CH₂-、-O-、-NH-または-S-、R₁はHまたはC₁₋₄アルキル、R₂はH、ベンジル等、R₃はH、C₁₋₄アルキル等、R₅は水素原子またはハロゲンを示す]で表される化合物が知られている (WO 97/03054)。選択的SSTR4結合作用を有し、緑内障治療作用が期待されるとして、式

【化19】



で表される化合物が知られている (J. Am. Chem. Soc., 120巻、1368-1373頁、1998年、WO 97/43278)。

【化21】

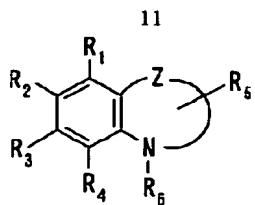


[式中、R₁は

ヒドロキノリンが記載されている。

3) WO 97/12860には、アシルーコエンザイムA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害作用および脂質過酸化阻害作用を有するとして、式

【化22】



〔式中、R₁、R₂およびR₃のいずれか1つは、ヒドロキシ、酸性基、アルコキシカルボニルまたは-NR₁R₂。R₁およびR₂はそれぞれ水素原子または低級アルキルを示す)で表される基で置換されたアルキルまたはアルケニル等、残りの2つは、それぞれ独立して水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシ、R₃およびR₄のいずれかは、-NHCOR₁ (R₁は、アルキル等を示す)で表される基、残りは、水素原子、低級アルキルまたは低級アルコキシ、R₅は、アルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはアリールアルキル、ZはR₆で置換された窒素原子、その窒素原子が結合するベンゼン環の炭素原子およびその炭素原子と隣接する炭素原子と一緒にになって5員環または6員環を形成する連結基を示す。〕で表されるヘテロ環誘導体またはその医薬上許容され得る塩が記載されている。

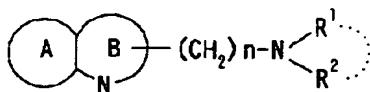
【0005】

【発明が解決しようとする課題】従来のソマトスタチンおよびその類縁体はいずれもペプチドであって、経口吸収性、体内動態等に問題があり、医薬として満足すべきものではない。従来の公知化合物とは化学構造が異なり、ソマトスタチン受容体サブタイプに対して選択性または非選択性の親和性、あるいは優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用等を有し、かつ医薬品として十分満足できる性質を有する化合物の開発が切望されている。

【0006】

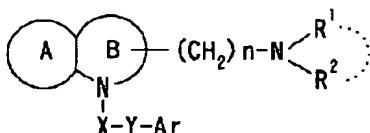
【課題を解決するための手段】本発明者は、ソマトスタチン受容体結合阻害作用を有する化合物につき、種々検討した結果、式

【化23】



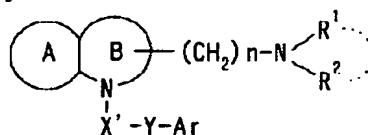
〔式中、各記号は下記と同意義を示す〕で表される骨格のB環の窒素原子が、式-X-Y-A_r〔式中、各記号は下記と同意義を示す〕で表される基で置換されていることに化学構造上の特徴を有する、式

【化24】



10 〔式中、A_rは置換基を有していてもよい芳香族基、Xはメチレン、S、SO、SO₂またはCO、Yは主鎖の原子数が2ないし5のスペーサー、nは1ないし5の整数、
i) R¹およびR²はそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル、
ii) R¹およびR²は一緒にになって隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成、または
20 iii) R¹またはR²はB環上の構成原子と結合して-(CH₂)_n-N=とともに置換基を有していてもよいスピロ環を形成、A環は置換基を有していてもよい芳香環、B環はさらにアルキルまたはアシリルで置換されていてもよい4ないし7員含窒素非芳香環を示す。ただし、A環が置換基として式-NHCOR¹¹ (式中、R¹¹はアルキル基、アルコキシアルキル基、アルキルチオアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキルまたはアリールアルキル、アリール基、アリールアルキル基または式-NHR¹² (式中、R¹²はアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基またはアリールアルキル基を示す)で表される基を示す)で示される基を有する場合、XはS、SO、SO₂またはCOを示す。〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(I)と略記することもある〕の創製に初めて成功し、化合物(I)がその特異的な化学構造に基づいて予想外にも優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用等を有すること、さらに化合物(I)を含む式

【化25】



30

40

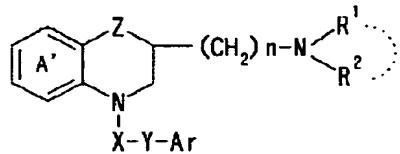
50

〔式中、X'はメチレン、S、SO、SO₂またはCOを、その他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩〔以下、化合物(I')と略記することもある〕が予想外にも優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用等を有し、毒性も低い等、医薬として十分満足できるものであることを初めて見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

【0007】すなわち、本発明は、(1) 化合物(I)、(2) B環がアルキルで置換されていてもよい含窒素4ないし7員非芳香環である第(1)項記載の化合物、(3) A_rが置換基を有していてもよい環集合芳香族基または置換基を有していてもよい縮合芳香族基である第(1)項記載の化合物、(4) XがCOである第(1)項記載の化合物、(5) Yが置換基を有していてもよいC₂₋₅アルキレンである第(1)項記載の化合物、(6) Yで示されるC₂₋₅アルキレンの置換基がアシルアミノである第(5)項記載の化合物、(7) nが

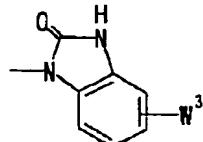
1または2である第(1)項記載の化合物、(8) R^1 および R^2 がそれぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキルである第(1)項記載の化合物、(9) R^1 および R^2 が一緒にになって隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する第(1)項記載の化合物、(10) 含窒素複素環がピロリジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリンである第(9)項記載の化合物、(11) A環が置換基を有していてもよいベンゼン環である第(1)項記載の化合物、(12) 式

【化26】



〔式中、A'環は置換基を有していてもよいベンゼン環、Zはメチレンまたは置換されていてもよいイミノ、他の各記号は第(1)項記載と同意義を示す〕で表される化合物またはその塩である第(1)項記載の化合物、(13) Zがメチレンである第(12)項記載の化合物。

【0008】(14) Arがハロゲン原子、C₁₋₁₀アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリールオキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール-C₂₋₆アルケニル、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₆アラルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₆₋₁₀アリールカルボニル、C₁₋₆アルキルで置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルから選ばれる基で置換されていてもよい、(i) フェニル、2-, 4-または5-チアソリル、2-, 4-または5-オキサソリル、2-, 3-または4-ピリジル、1, 2, 4-または1, 3, 4-オキサジアゾリル、(ii) 2-, 3-または4-ビフェニル、3- (1-ナフチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3- (2-ナフチル) -



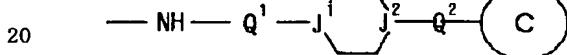
または

(W³は水素原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルを示す)で表わされる基を示す〕で表わされる基、

1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3- (2-ベンゾフラニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3- (2-ベンゾオキサソリル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3- (3-インドリル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3- (2-インドリル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、4-フェニルチアゾール-2-イル、4- (2-ベンゾフラニル) チアゾール-2-イル、4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル、5-フェニルオキサゾール-2-イル、4- (2-チエニル) フェニル、4- (3-ピリジル) フェニル、4- (2-ナフチル) フェニル、4, 4'-テルフェニル、または(iii) 2-, 3-, 4-キノリル、1-, 2-, 3-インドリル；Xがメチレン、COまたはSO₂；Yが(イ) ①シアノ、②C₆₋₁₀アリール、

③式

【化27】



〔式中、J¹およびJ²はそれぞれCH、C(OH)またはNを、Q¹およびQ²はそれぞれ-(CH₂)_p-または-(CH₂)_p-CO-(CH₂)_q- (pおよびqはそれぞれ0ないし3の整数を示す)を、式

【化28】



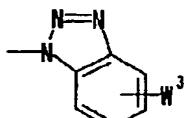
30 は、(i)式

【化29】



(W¹はハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル、ニトロまたはC₆₋₁₀アリールを示す)で表わされる基、(ii) ピリジル、ピリミジニル、または(iii)式

【化30】



40

④C₆₋₁₀アラルキルオキシカルボキサミド、

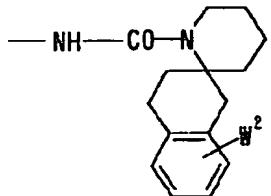
⑤アミノ、

50 ⑥C₆₋₁₀アラルキルカルボキサミド、または

⑦C₁₋₆アルコキシカルボニルレーピペラジニルカルボキサミド、または

⑧式

【化31】



(W²はハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシを示す)で表わされる基を示す]で表わされる基、で置換されていてもよいC₂₋₆アルキレン、(ロ)C₂₋₆アルケニレン、(ハ) -(CH₂)_m-Y¹- (mは1ないし4の整数を、Y¹はOまたはNR⁸、(R⁸は、水素原子またはC₁₋₆アルキルで置換されていてよいC₆₋₁₀アリールスルホニルを示す)、または(ニ)-NH-(CH₂)_r- (rは1ないし4の整数を示す)；nが1または2；

i) R¹およびR²がそれぞれ水素原子またはC₆₋₁₀アリ

20



である第(1)項記載の化合物、

【0009】(15) Yが(イ)①シアノ、②C₆₋₁₀アリール、

③C₁₋₆アラルキルオキシカルボキサミド、または

④アミノ、で置換されていてもよいC₂₋₆アルキレン、

(ロ)C₂₋₆アルケニレン、(ハ)-(CH₂)_m-Y¹-

- (mは1ないし4の整数を、Y¹はOまたはNR

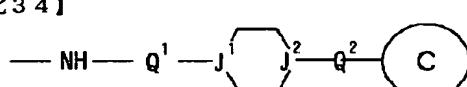
⁸、(R⁸は、水素原子またはC₁₋₆アルキルで置換され

ていてよいC₆₋₁₀アリールスルホニルを示す)、または

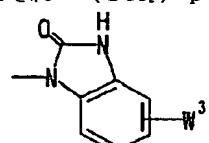
(ニ)-NH-(CH₂)_r- (rは1ないし4の整数を示す)である第(14)項記載の化合物、(16)X

がCO；Yが(イ)①式

【化34】



[式中、J¹およびJ²はそれぞれCH、C(OH)またはNを、Q¹およびQ²はそれぞれ-(CH₂)_p-または



または

(W³は水素原子またはハロゲン化されていてもよいC

₁₋₆アルキルを示す)で表わされる基を示す]で表わさ

れる基、

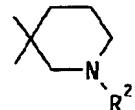
②C₆₋₁₀アラルキルオキシカルボキサミド、

ールで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、

ii) R¹およびR²が一緒にになって隣接する窒素原子とともにC₆₋₁₀アリールでそれぞれ置換されていてもよいモルホリン、ピペリジン、ピペラジンまたはピロリジンを形成、または

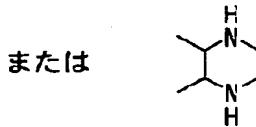
iii) R¹がB環上の構成原子と結合して-(CH₂)_n-N(R²)-とともに式

【化32】



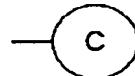
[式中、R²はC₁₋₆アルキルを示す]で表される6員スピロ環を形成；A環がC₁₋₆アルコキシ、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₆アラルキルオキシ、ハロゲン原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボキサミドで置換されていてもよいベンゼン環；B環がC₁₋₆アルキル、ホルミルまたはC₁₋₆アルキルカルボニルで置換されていてもよい

【化33】



は-(CH₂)_p-CO-(CH₂)_q- (pおよびqはそれぞれ0ないし3の整数を示す)を、式

【化35】



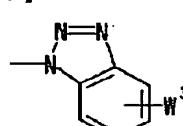
は、(i)式

【化36】



(W¹はハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル、ニトロまたはC₆₋₁₀アリールを示す)で表わされる基、(ii)ピリジル、ピリミジニル、または(iii)式

【化37】

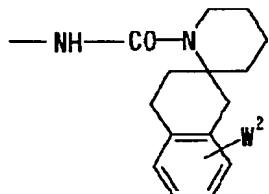


れる基、

②C₆₋₁₀アラルキルオキシカルボキサミド、

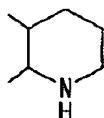
③アミノ、
 ④C₁₋₁₆アラルキルカルボキサミド、
 ⑤C₁₋₆アルコキシカルボニルピペラジニルカルボキサミド、または
 ⑥式

【化38】



(W²はハロゲン化されていてよいC₁₋₆アルコキシを示す)で表わされる基を示す)で表わされる基、で置換されていてよいC₂₋₅アルキレン、(口)-(CH₂)m-Y¹-(mは1ないし4の整数を、Y¹はOまたはNR⁸、(R⁸は、水素原子またはC₁₋₆アルキルで置換されていてよいC₆₋₁₀アリールスルホニルを示す)、または(ハ)-NH-(CH₂)r-(rは1ないし4の整数を示す); nが1; R¹およびR²がそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル、A環がベンゼン環; およびB環が

【化39】

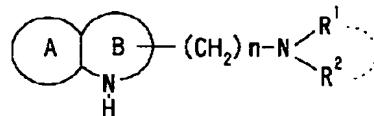


である第(14)項記載の化合物、(17)A_rが3-インドリルである第(16)項記載の化合物、

【0010】(18)3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[R)-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[R)-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[R)-(4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル]

ル]カルボニルアミノプロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[R)-(1-ベンゾイル-4-ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[R)-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、1-ベンゾイル-N-[R]-2-[6-クロロ-3-[N,N-ジメチルアミノ]メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-ピペリジンカルボキサミドまたはその塩、1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル-3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、または1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル-3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩である第(1)項記載の化合物、(19)式

【化40】



[式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩と、式

L-X-Y-A_r

[式中、Lは脱離基、その他の記号は請求項1記載と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする第(1)項記載の化合物の製造法、(20)第(1)項記載の化合物を含有してなる医薬組成物、(21)ソマトスタチン受容体結合阻害剤である第(20)項記載の組成物、(22)ソマトスタチン受容体作動剤である第(21)項記載の組成物、(23)ソマトスタチン受容体拮抗剤である第(21)項記載の組成物、(24)第(1)項記載の化合物のプロドラッグ、(25)第(24)項記載のプロドラッグを含有してなる医薬組成物、(26)化合物(I')を含有してなるソマトスタチン受容体結合阻害剤、(27)緑内障、先端巨大症、糖尿病、糖尿病合併症、うつ、または腫瘍の予防・治療薬である第(26)項記載の阻害剤、および(28)鎮痛剤である第(26)項記載の阻害剤等に関する。

【0011】本明細書中、「炭化水素基」は、炭化水素化合物から水素原子を1個取り除いた基を示し、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラル

キルなど)などが挙げられる。このうち、以下のような炭素数1ないし19個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。

- a) C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)、
- b) C_{2-6} アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブチニルなど)、
- c) C_{2-6} アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど)、
- d) C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、該 C_{3-6} シクロアルキルは、1個のベンゼン環と縮合していてもよい、
- e) C_{6-11} アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アヌスリルなど)、好ましくはフェニル、
- f) C_{1-10} アラルキル(例えば、ベンジル、フェニチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル。

【0012】本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペントラフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4, 4-ジクロロシクロヘキシル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1な

いし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど)が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペントノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペントノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど)が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4, 4, 4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。本明細書中、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキルカルボキサミド(例、アセトアミドなど)などが挙げられる。具体例としては、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、プロパンアミド、ブタ

ンアミドなどが挙げられる。

【0013】前記式中、Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「芳香族基」としては、例えば単環式芳香族基、環集合芳香族基、縮合芳香族基などが挙げられる。該「単環式芳香族基」としては、例えば、ベンゼン環、5または6員芳香族複素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。該「5または6員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上（例えば1～3個）を含む5または6員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジンなどが挙げられる。該「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、1-, 2-または3-ピロリル、2-または4-イミダゾリル、3-または4-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-ピラジニル、2-, 4-または5-ピリミジニル、3-または4-ピリダジニルなどが挙げられる。該「環集合芳香族基」としては、2個以上（好ましくは2または3個）の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基などが挙げられる。該「芳香環」としては、芳香族炭化水素、芳香族複素環などが挙げられる。前記「芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数6ないし14個の単環式または縮合多環式（2または3環式）芳香族炭化水素（例、ベンゼン、ナフタレン、インデン、アントラセンなど）などが挙げられる。前記「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上（例えば1～4個）を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト

[2, 3-b]チオフェン、フラン、フェノキサチイン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、フタルイミド

などの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1または2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環などが挙げられる。これらの芳香環が単結合で直結した芳香環集合体としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環および5ないし10員（好ましくは5または6員）芳香族複素環から選ばれる2または3個（好ましくは2個）で形成される芳香環集合体などが挙げられる。芳香環集合体の好ましい例としては、ベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体である。具体例としては、2-, 3-または4-ビフェニル、3-（1-ナフチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-（2-ナフチル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-（2-ベンゾフラン）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-（2-ベンズオキサゾリル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-（2-ベンズオキサゾリル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-（3-インドリル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-（2-インドリル）-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、4-（2-ベンゾフラン）チアゾール-2-イル、4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル、5-フェニル-1-イソチアゾール-4-イル、5-フェニルオキサゾール-2-イル、4-（2-チエニル）フェニル、4-（3-チエニル）フェニル、3-（3-ピリジル）フェニル、4-（3-ピリジル）フェニル、6-フェニル-3-ピリジル、5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル、4-（2-ナフチル）フェニル、4-（2-ベンゾフラン）フェニル、4, 4'-テルフェニルなどが挙げられる。

【0014】該「縮合芳香族基」としては、例えば、縮合多環式（好ましくは2ないし4環式、好ましくは2または3環式）芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。該「縮合多環式芳香環」としては、縮合多環式芳香族炭化水素、縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数9ないし14個の縮合多環式（2または3環式）芳香族炭化水素（例、ナフタレン、インデン、アントラセンなど）などが挙げられる。該「縮合多環式芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば1～4個）を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮

合多環式芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3-b]チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環などが挙げられる。前記「縮合芳香族基」の具体例としては、1-ナフチル、2-ナフチル、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、2-ベンゾフラン、2-ベンゾチアゾリル、2-ベンズイミダゾリル、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリルなどが挙げられる。上記したなかでも、A_rで示される芳香族基としては、例えば、(1)フェニル、2-, 4-または5-チアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、1, 2, 4-または1, 3, 4-オキサジアゾリルなどの単環式芳香族基、(2)2-, 3-または4-ピフェニリル、3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンゾフラン)1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンゾオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンゾチアゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、4-(2-ベンゾフラン)チアゾール-2-イル、4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル、5-フェニルオキサゾール-2-イル、4-(2-チエニル)フェニル、4-(2-ナフチル)フェニル、4, 4'-テルフェニルなどの環集合芳香族基、(3)2-, 3-, 4-キノリル、1-, 2-, 3-インドリルなどの縮合芳香族基などが好ましい。

【0015】該「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリールオキシー-C₁₋₆アルキル(例、フェノキシメチルなど)、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール-C₂₋₆アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆シクロアルキル、置換基を有していてもよいC₁₋₆アラルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₆アラルキルオキシ(例、フェニルベンジルオキシなど)、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロ

ピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられ、なかでもハロゲン原子、C₁₋₆アルキレンジオキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリールオキシー-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール-C₂₋₆アルケニル、置換基を有していてもよいC₁₋₆アラルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ、アシル、アシルオキシなどが好ましい。該「芳香族基」は、例えば、上記置換基を、芳香族基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。

【0016】前記「置換基を有していてもよいC₁₋₆アラルキル」の「C₁₋₆アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ」の「C₆₋₁₀アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシなどが挙げられる。これら「置換基を有していてもよいC₁₋₆アラルキル」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ」の「置換基」としては、それぞれ、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブтокシカルボニルなど)、モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボキサミド、C₁₋₆アルコキシカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド)

ミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C₁₋₆アルキルーカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C₁₋₆アルキルーカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ-C₁₋₆アルキルーカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが1ないし5個挙げられる。

【0017】前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「5ないし7員飽和環状アミノ」としては、例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イル、ヘキサメチレンイミン-1-イルなどが挙げられる。「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」の「置換基」としては、例えば、C₁₋₆アルキル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルなどが1ないし3個挙げられる。「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール」の「C₆₋₁₄アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなどが挙げられる。好ましくはフェニルなどである。「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アラルキル」の「C₆₋₁₀アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどが挙げられる。好ましくはベンジルなどである。「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」の「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば2-,3-または4-ピリジル、1-,2-または3-イソドリル、2-または3-チエニルなどが挙げられる。好ましくは、2-,3-または4-ピリジルなどである。「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルボニル」の「C₆₋₁₀アリールーカルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどである。これらの「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アラルキル」、「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」および「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルボニル」がそれぞれ有していても

よい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ-C₁₋₆アルキルーカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C₁₋₆アルキルーカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボキサミド、C₁₋₆アルコキシカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C₁₋₆アルキルーカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C₁₋₆アルキルーカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ-C₁₋₆アルキルーカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが1ないし5個挙げられる。

【0018】前記「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシル」、「アシルアミノ」および「アシルオキシ」における「アシル」としては、例えば、式: -CO-R³、-CO-OR³、-CO-NR³R⁴、-CS-NHR³、-SO₂-R³ または -SO-R³ [式中、R³は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、例えば、置換基として、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ヒドロ

水素原子または C_{1-6} アルキルを示すか、あるいは R^3 と R^4 は隣接する窒素原子と共に含窒素複素環を形成してもよい]で表されるアシルなどが挙げられる。 R^3 および R^4 の置換基としての「置換基を有してもよい5ないし7員飽和環状アミノ」は、前記したArで示される芳香族基の置換基として例示したものと同様のものが挙げられる。

【0020】前記「複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2環または3環式)複素環、好ましくは(i)5ないし14員(好ましくは5ないし10員)芳香族複素環、(ii)5ないし10員非芳香族複素環または(iii)7ないし10員複素架橋環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価基などが挙げられる。上記「5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、フェノキサチイン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環(好ましくは単環)が1ないし複数個(好ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された環などが挙げられる。上記「5ないし10員非芳香族複素環」としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどが挙げられる。上記「7ないし10員複素架橋環」としては、例えば、キヌクリジン、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンなどが挙げられる。

【0021】該「複素環基」として好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基である。具体的には、例えば、2-または3-チエニル、2-,3-または4-ピリジル、2-または3-フリル、2-,3-,4-,5-または8-キノリル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-または4-ピリミジニル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、3-ピリダジニルなど。

10 ジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-インドリル、2-インドリル、2-イソインドリニルなどの芳香族複素環基、例えば1-,2-または3-ピロリジニル、2-または4-イミダゾリニル、2-,3-または4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-,3-または4-ピペリジル、1-または2-ピペラジニル、モルホリノなどの非芳香族複素環基などである。このうち、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含む5ないし6員の複素環基等がさらに好ましい。具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、3-ピリダジニル、3-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、1-,2-または3-ピロリジニル、2-または4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-,3-または4-ピペリジル、1-または2-ピペラジニル、モルホリノなどが挙げられる。R⁴で示される「C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。R³とR⁴が隣接する窒素原子と共に形成する「含窒素複素環」としては、例えば炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員含窒素複素環などが挙げられ、例えば、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピロリジンなどが挙げられる。

20 30 【0022】前記Arで示される「置換基を有してもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシル」の好ましい例としては、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有してもよいC₆₋₁₀アリールカルボニル、置換基を有してもよいC₆₋₁₀アリールオキシカルボニル、置換基を有してもよいC₇₋₁₆アラルキルオキシカルボニル、置換基を有してもよい5~6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有してもよいC₆₋₁₀アリールカルバモイル、置換基を有してもよい5~6員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換基を有してもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルなどであり、なかでもハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニルなど)、置

40 50

換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルボニル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルなどが好ましい。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルボニル」の「C₆₋₁₀アリールカルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールオキシカルボニル」の「C₆₋₁₀アリールオキシカルボニル」としては、例えば、フェノキシカルボニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アラルキルオキシカルボニル」の「C₆₋₁₀アラルキルオキシカルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルボニル」の「5～6員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルバモイル」の「C₆₋₁₀アリールカルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルバモイル」の「5～6員複素環カルバモイル」としては、例えば、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニル」の「C₆₋₁₀アリールスルホニル」としては、例えば、ベンゼンスルホニル、1-ナフタレンスルホニル、2-ナフタレンスルホニルなどが挙げられる。

【0023】これら「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルボニル」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アラルキルオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルバモイル」、「置換基を有していてもよい5～6員複素環カルバモイル」および「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニル」の「置換基」としては、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル、ハロ

ゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボキサミド、C₁₋₆アルコキシカルボキサミド、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ、モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイルオキシおよびジ-C₁₋₆アルキルカルバモイルオキシから選ばれる置換基1ないし5個、好ましくは1ないし3個が挙げられ、なかでも、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシなどが好ましい。

【0024】前記Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルアミノ」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」において詳述した「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式：-NR⁵-COR⁶、-NR⁵-COOR⁶、-NR⁵-SO₂R⁶または-NR⁵-CONR⁶R⁶【式中、R⁵は水素原子またはC₁₋₆アルキル、R⁶は前記R³と同意義、R⁶は前記R³と同意義、R⁶はR⁴と同意義を示す】で表されるアシルアミノなどが挙げられる。R⁵およびR⁶で示される「C₁₋₆アルキル」は、R⁴で示される「C₁₋₆アルキル」と同様のものが挙げられる。前記Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルアミノ」として、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボキサミド、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど）、C₁₋₆アルコキシカルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）などが挙げられる。

【0025】前記Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルオキシ」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」において詳述した「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式：-O-COR⁷、-O-COOR⁷または-O-CONHR⁷【式中、R⁷は前記R³と同意義を示す】で表されるアシルオキシなどが挙げられる。前記Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルオキシ」として、好ましくは、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパンオイルオキシなど）、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルボニルオキシ（例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなど）、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカル

ボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノーC₁₋₁₀アルキルーカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジーC₁₋₁₀アルキルーカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどが挙げられる。前記、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルボキサミド」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルボニルオキシ」、および「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルバモイルオキシ」の「置換基」およびその「好みしい例」としては、前記A_rで示される芳香族基の置換基として説明した「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルボニル」と同様のものが挙げられる。上記した中でも、A_rで示される芳香族基の置換基としては、例えば、ハログン原子(例、フッ素、塩素、臭素など)、C₁₋₅アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシなど)、ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチルなど)、C₆₋₁₀アリールオキシーC₁₋₆アルキル(例、フェノキシメチルなど)、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリールーC₂₋₆アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハログン原子(例、塩素など)またはC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ)で置換されていてもよいC₇₋₁₆アラルキル(例、ベンジルなど)、ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシなど)、ヒドロキシ、ハログン原子(例、塩素など)またはC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ)で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ(例、フェノキシ)、ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニル(例、アセチルなど)、C₁₋₆アルコキシーカルボニル-C≡C-、-CH₂-C≡C-、-CH₂-C≡C-、-CH₂-C≡C-などが挙げられる。

【0027】これら「置換基を有していてもよいC₁₋₅アルキレン」、「置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニレン」、「置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニレン」の「置換基」およびR⁸で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、ハログン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₅アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハログン化されていてもよいC₁₋₆シクロアルキル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノーC₁₋₆アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミ

ル(例、エトキシカルボニルなど)、C₆₋₁₀アリールーカルボニル、C₁₋₆アルキル(例、イソプロピルなど)で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニル(例、フェニルスルホニルなど)などが好みしい。

【0026】Yで示される「主鎖の原子数が2ないし5のスペーサー」とは、XとA_rとの間に、主鎖の原子が直鎖状に2ないし5個連なっている間隔を意味する。本明細書中、「主鎖の原子数」は、ヘテロ原子の有無にかかわらず、XとA_rとの間に存在する原子の数が最小となるように数えるものとする。該「主鎖の原子数が2ないし5のスペーサー」は、例えば、置換基を有していてもよいC₁₋₅アルキレン、置換基を有していてもよいC₂₋₅アルケニレン、置換基を有していてもよいC₂₋₅アルキニレン、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-および式-NR⁸-〔式中、R⁸は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシルを示す〕で表される基から選ばれる、主鎖の原子数が2ないし5である2価基が挙げられる。これらの「2価基」は、1ないし3個結合してYを形成してもよく、該2価基が2個以上結合する場合、各基は同一または異なっていてもよい。「置換基を有していてもよいC₁₋₅アルキレン」の「C₁₋₅アルキレン」としては、例えば、CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-などが挙げられる。「置換基を有していてもよいC₂₋₅アルケニレン」の「C₂₋₅アルケニレン」としては、例えば、-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-、-CH₂-CH=CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-CH₂-CH=CH-などが挙げられる。「置換基を有していてもよいC₂₋₅アルキニレン」の「C₂₋₅アルキニレン」としては、例えば、

【化41】

-CH₂-C≡C-C-CH₂-CH₂-ノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジーC₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニル、C₁₋₆アルコキシーカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルボニル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールオキシーカルボニル、置換基を有していてもよいC₁₋₆アラルキルオキシーカルボニル、5~6員複素環カルボニル(例、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ペペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなど)、モノーC₁₋₆アルキル-

カルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルバモイル、5～6員複素環カルバモイル（例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル（例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなど）、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニル、ホルミルアミノ、アシルアミノ、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ（例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど）、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルボニルオキシ、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ（例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど）、モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ（例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど）、ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ（例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど）、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルバモイルオキシ、置換基を有していてもよいニコチノイルオキシなどが1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてよい。

【0028】前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール」の「C₆₋₁₀アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」の「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、2-、3-または4-ピリジル、1-、2-または3-インドリル、2-または3-チエニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルボニル」の「C₆₋₁₀アリールカルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールオキシカルボニル」の「C₆₋₁₀アリールオキシカルボニル」としては、例えば、フェノキシカルボニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC₁₋₆アラルキルオキシカルボニル」の「C₁₋₆アラルキルオキシカルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルバモイル」の「C₆₋₁₀アリールカルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニル」の

「C₆₋₁₀アリールスルホニル」としては、例えば、ベンゼンスルホニル、1-ナフタレンスルホニル、2-ナフタレンスルホニルなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルボニルオキシ」の「C₆₋₁₀アリールカルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなどが挙げられる。前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルバモイルオキシ」の「C₆₋₁₀アリールカルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

【0029】これら「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール」、「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルボニル」、「置換基を有していてもよいC₁₋₆アラルキルオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよいC₁₋₆アラルキルオキシカルボニル」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルバモイル」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールカルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよいニコチノイルオキシ」の「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₆アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど）、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど）、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、t e r t -ブトキシカルボニルなど）、モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど）、ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル（例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、ブロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ（例、メチルス

ルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C₁₋₆アルキルーカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C₁₋₆アルコキシーカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C₁₋₆アルキルーカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)およびジ-C₁₋₆アルキルーカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)から選ばれる置換基1ないし5個が挙げられる。R°で示される「アシル」は、前記A_rで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシル」と同様のものが挙げられる。

【0030】Yで示されるスペーサーとしての「置換基を有していてもよいC₁₋₅アルキレン」、「置換基を有していてもよいC₂₋₅アルケニレン」、「置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニレン」の「置換基」およびR°で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」としての「アシルアミノ」としては、前記A_rで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」としての「アシルアミノ」と同様のものが挙げられる。その具体例としては、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アリールーカルボキサミド、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルボキサミド(例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど)、C₇₋₁₅アラルキルーカルボキサミド(例、フェニルエチルカルボキサミドなど)、置換されていてもよいC₇₋₁₅アラルキルオキシーカルボキサミド(例、ベンジルオキシカルボキサミド、フルオレニルメチルオキシカルボキサミドなど)、C₁₋₆アルコキシーカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシなど)で置換されていてもよいスピロ[ナフタレン-2,2'-ピペリジン]-1'-イルーカルボキサミド、式-NR°-CO-Y²-(CH₂)_j-R¹⁰

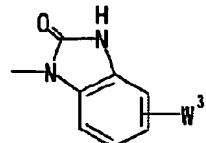
(式中、R°は水素原子またはC₁₋₆アルキルを、Y²は結合手、OまたはC₁₋₆アルキルで置換されていてもよいイミノ、jは0~5の整数を、R¹⁰は置換基を有していてもよい5ないし7員飽和含窒素シクロアルカンから水素原子を一個取り除いた基を表す)で表わされる基などが挙げられる。該「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルボキサミド」および「置換されていてもよいC₇₋₁₅アラルキルオキシーカルボキサミド」の置換基としては、前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール」と同様のものが挙げられる。該「5ないし7員飽和含窒素シクロアルカンから水素原子を一個取り除い

た基」としては、例えば、ピペリジノ、ピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、ヘキサメチレンイミン-1-イルなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和含窒素シクロアルカンから水素原子を一個取り除いた基」の「置換基」としては、例えば、ヒドロキシ、C₁₋₆アルキル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルーカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルコキシーカルボニルなどが1ないし3個挙げられる。「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール」の「C₆₋₁₄アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなどが挙げられる。好ましくはフェニルなどである。「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」の「C₇₋₁₉アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルベンチルなどが挙げられる。好ましくはベンジルなどである。「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」の「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば2-,3-または4-ピリジル、1-,2-または3-インドリル、2-または3-チエニル、2-,4-または5-ピリミジニル、2-オキソ-2-,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル、ベンゾトリアゾール-1-イルなどが挙げられる。好ましくは、2-,3-または4-ピリジル、2-,4-または5-ピリミジニル、2-オキソ-2-,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル、ベンゾトリアゾール-1-イルなどである。「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルボニル」の「C₆₋₁₀アリールーカルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどである。

【0031】これらの「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール」、「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」、「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」および「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールーカルボニル」がそれぞれ有していてもよい「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₅アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、

ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ
(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが1ないし5個挙げられる。

【0032】Yで示される「主鎖の原子数が2ないし5のスペーサー」の具体例としては、置換基を有していてもよい C_{2-5} アルキレン、置換基を有していてもよい C_{2-5} アルケニレン、置換基を有していてもよい C_{2-5} アルキニレン、式 $-CH_2-Y^1-、- (CH_2)_2-Y^1-、- (CH_2)_3-Y^1-、- (CH_2)_4-Y^1-、- (CH_2)_5-Y^1-、- (CH_2)_6-Y^1-、- (CH_2)_7-Y^1-、- (CH_2)_8-Y^1-、- (CH_2)_9-Y^1-、- (CH_2)_10-Y^1-、- (CH_2)_11-Y^1-、- (CH_2)_12-Y^1-、- (CH_2)_13-Y^1-、- (CH_2)_14-Y^1-、- (CH_2)_15-Y^1-、- (CH_2)_16-Y^1-、- (CH_2)_17-Y^1-、- (CH_2)_18-Y^1-、- (CH_2)_19-Y^1-、- (CH_2)_20-Y^1-、- (CH_2)_21-Y^1-、- (CH_2)_22-Y^1-、- (CH_2)_23-Y^1-、- (CH_2)_24-Y^1-、- (CH_2)_25-Y^1-、- (CH_2)_26-Y^1-、- (CH_2)_27-Y^1-、- (CH_2)_28-Y^1-、- (CH_2)_29-Y^1-、- (CH_2)_30-Y^1-、- (CH_2)_31-Y^1-、- (CH_2)_32-Y^1-、- (CH_2)_33-Y^1-、- (CH_2)_34-Y^1-、- (CH_2)_35-Y^1-、- (CH_2)_36-Y^1-、- (CH_2)_37-Y^1-、- (CH_2)_38-Y^1-、- (CH_2)_39-Y^1-、- (CH_2)_40-Y^1-$



または

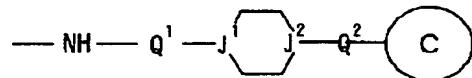
(W^3 は水素原子またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルを示す)で表わされる基を示す)で表わされる基、

$CH_2-、- (CH_2)_2-Y^1-CH_2-、-CH_2-Y^1- (CH_2)_2-$ [式中、 Y^1 はO、S、SO、SO₂またはNR⁶ (R⁶は前記と同意義を示す)を示す]で表される2価基などが挙げられる。 Y^1 は同一式中に2個ある場合、同一または異なるってしてもよい。前記「置換基を有していてもよい C_{2-5} アルキレン」の「 C_{2-5} アルキレン」としては、例えば、 $- (CH_2)_2-、- (CH_2)_3-、- (CH_2)_4-、- (CH_2)_5-、- (CH_2)_6-$ などが挙げられる。該「置換基を有していてもよい C_{2-5} アルキレン」の「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{2-5} アルキレン」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

【0033】Yとしては、(1) ①シアノ、② C_{6-10} アリール(例、フェニル)、

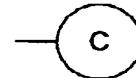
③式

【化42】



[式中、 J^1 および J^2 はそれぞれCH、C(OH)またはNを、 Q^1 および Q^2 はそれぞれ $- (CH_2)_p-$ または $- (CH_2)_p-CO-(CH_2)_q-$ (pおよびqはそれぞれ0ないし3の整数を示す)を、式

【化43】



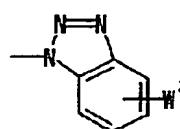
は、(i)式

【化44】



(W^1 はハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ニトロまたは C_{6-10} アリールを示す)で表わされる基、(ii)置換されていてもよい5または6員の含窒素複素環基(例、ピリジル、ピリミジンなど)、または(iii)式

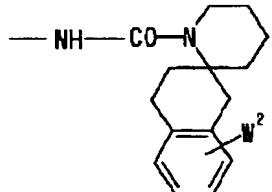
【化45】



④置換されていてもよい C_{7-16} アラルキル-オキシカルボキサミド(例、フルオレニルメチルオキシカルボキサミドなど)、

⑤アミノ、
 ⑥C₁₋₆アルキルカルボキサミド、または
 ⑦C₁₋₆アルコキシカルボニルピペラジニルカル
 ボキサミド、または
 ⑧式

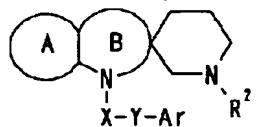
【化46】



(W²はハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシを示す)で表わされる基を示す)で表わされる基、で置換されていてもよいC₂₋₅アルキレン、(2)C₂₋₅アルケニレン(特に、-CH=CH-など)、(3)-(CH₂)_m-Y¹- (mは1ないし4の整数を、Y¹は前記と同意義を示す)、または(4)-Y¹-(CH₂)_r- (rは1ないし4の整数を、Y¹は前記と同意義を示す)などが好ましい。

【0034】上記のなかでも、pおよびqとしては0または1が好ましく、特に0が好ましい。-(CH₂)_p-CO-(CH₂)_q-としては、特に、-CO-が好ましい。W¹としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素など)、C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ)などから選ばれる1または2個が好ましい。置換されていてもよい5または6員の含窒素複素環基としては、例えば、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、トリフルオロメチルなど)またはニトロで置換されていてもよいピリジルまたはピリミジニルなどが好ましい。W²としては、1または2個のC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ)などが好ましい。mおよびrとしては、1または2が好ましい。Y¹としては、OまたはNR⁶が好ましい。また、Y¹としては、Y¹。(Y¹はOまたはNR⁶。(R⁶は、水素原子またはC₁₋₆アルキル(例、メチルなど)で置換されていてよいC₆₋₁₁アリールスルホニル(例、フェニルスルホニルなど)を示す)を示す)がさらに好ましい。Y¹としては、特にOまたはNHが好適である。

【0035】R¹またはR²で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル」の「低級アルキル」として



【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される骨格などが挙げられる。「置換基を有していてもよいスピロ環」の「置換基」としては、オキソ、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチ

10

20

30

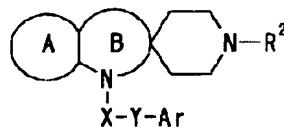
40

50

は、例えば、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)などが挙げられる。好ましくはメチル、エチル、プロピルである。R¹またはR²で示される「置換基を有していてもよい低級アルキル」の「置換基」としては、前記R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」が1ないし5個、好ましくは1ないし3個挙げられる。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっていてもよい。なかでも、フェニルなどのC₆₋₁₁アリールが好ましい。R¹およびR²が一緒になって隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「含窒素複素環」としては、例えば炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい3ないし8員含窒素複素環が挙げられる。例えば、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4-ジアゼパン、およびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジンなど)などが挙げられる。このうちモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。R¹およびR²が一緒になって隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」の「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい5ないし7員飽和環状アミノ」が有していてもよい置換基と同様のものが1ないし3個挙げられる。なかでも、フェニルなどのC₆₋₁₁アリールが好ましい。

【0036】R¹またはR²がB環上の構成原子と結合して-(CH₂)_n-N=とともに形成する「置換基を有していてもよいスピロ環」の「スピロ環」としては、例えば炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5ないし7員のスピロ環が挙げられる。好ましくは6員のスピロ環であり、例えば、R¹がB環上の構成原子と結合して形成する場合、式

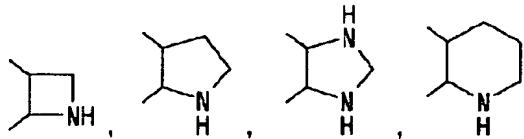
【化47】



ル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)などが1ないし3個挙げられる。

【0037】A環で示される「置換基を有していてもよ

い芳香環」の「芳香環」としては、芳香族炭化水素、芳香族複素環などが挙げられる。該「芳香族炭化水素」としては、例えば、炭素数6ないし14個の単環式または縮合多環式（2または3環式）芳香族炭化水素（例、ベンゼン、ナフタレン、インデン、アントラセンなど）などが挙げられる。このうちベンゼン、ナフタレンが好ましい。さらに好ましくはベンゼンである。該「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上（例えば1～4個）を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェン、フラン、フェノキサチイン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、4H-キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、β-カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、チアゾール、イソチアゾール、フェノチアジン、

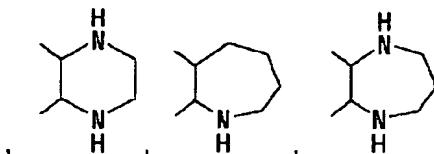


などで表される4ないし7員非芳香環が挙げられる。このうち好ましくは6または7員非芳香環である。「さらにアルキルまたはアシルで置換されていてもよい4ないし7員含窒素非芳香環」の「アルキル」としては、好ましくはC₁₋₆アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）が1ないし3個挙げられ、特に、メチル、エチルなどのC₁₋₃アルキルが好ましい。「さらにアルキルまたはアシルで置換されていてもよい4ないし7員含窒素非芳香環」の「アシル」としては、前記したArで示される芳香族基の置換基としての「アシル」と同様のものが用いられる。例えば、前記したホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル（例、アセチルなど）、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど）、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール-カルボニル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリ

イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、フタルイミドなどの芳香族複素環、またはこれらの環（好ましくは単環）が1ないし複数個（好ましくは1または2個）の芳香環（例、ベンゼン環等）と縮合して形成された環などが挙げられる。このうち、チオフェン、フラン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジンなどが好ましい。上記した中でも、A環としては、ベンゼン環が好ましい。A環で示される「置換基を有していてもよい芳香環」の「置換基」としては、前記A_rで示される「置換基を有していてもよい芳香族基」の「置換基」と同様のものが同様の個数挙げられる。なかでも、C₁₋₆アルコキシ（例、メトキシなど）、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₆アラルキルオキシ（例、ビフェニルメチルオキシなど）、ハロゲン（例、塩素など）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボキサミド（例、アセタミドなど）などが好ましい。

【0038】B環で示される「さらにアルキルまたはアシルで置換されていてもよい4ないし7員含窒素非芳香環」の「4ないし7員含窒素非芳香環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでいてもよい4ないし7員非芳香環が挙げられる。具体例としては、式

【化 4 8】



リールオキシカルボニル、置換基を有していてもよい
C₇₋₁₁アラルキルオキシカルボニル、置換基を有して
いてもよい5~6員複素環カルボニル、モノ-C₁₋₆ア
ルキルーカルバモイル、ジ-C₁₋₆アルキルーカルバモ
イル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモ
イル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有して
いてもよいC₆₋₁₀アリールーカルバモイル、置換基を有
していてもよい5~6員複素環カルバモイル、ハロゲン
化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換基
を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルなどが用
いられ、なかでもハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ア
ルキルーカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル
(例、エトキシカルボニルなど)、置換基を有していて
もよいC₆₋₁₀アリールーカルボニル、置換基を有してい
てもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルなどが好ましく、特
にホルミル、C₁₋₆アルキルーカルボニル(例、アセチ
ルなど)などが好適である。

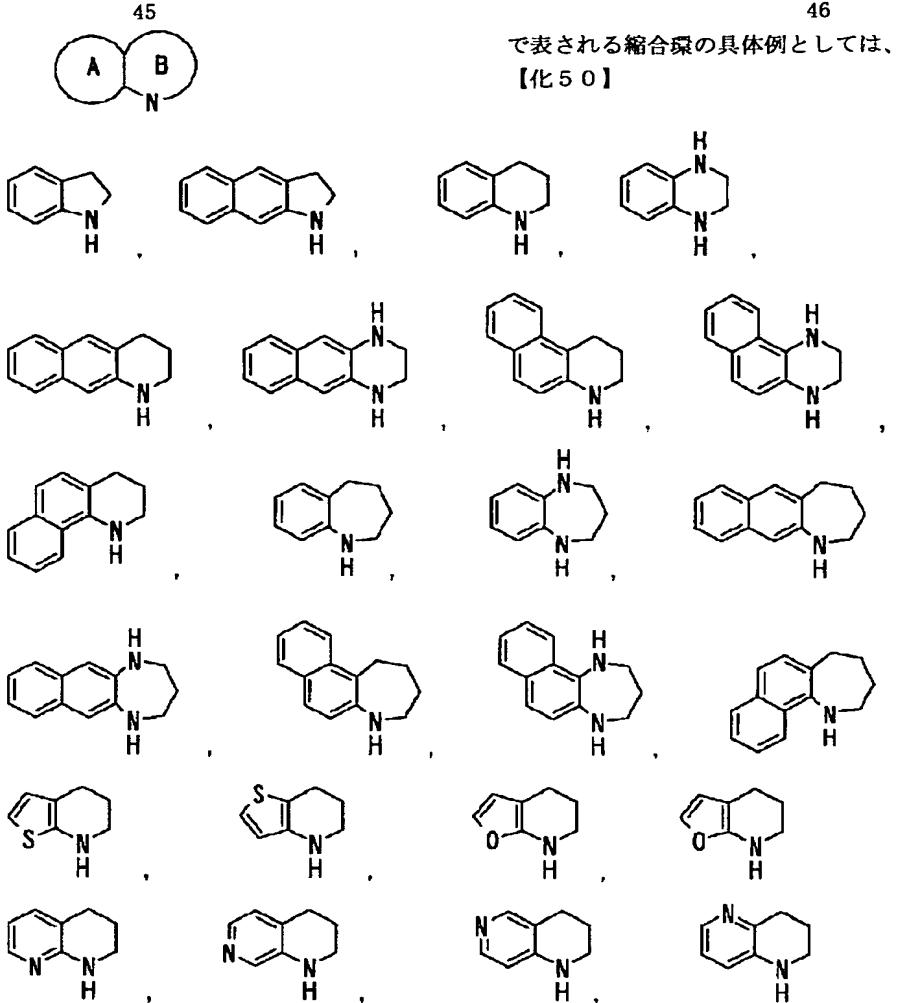
【0039】式

【化49】

45

46

で表される縮合環の具体例としては、
【化50】

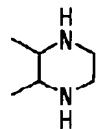


などが挙げられる。なかでも、

【化 5 1】



または



などが好ましい。

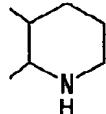
【0040】Arは好ましくは置換基を有していてもよい環集合芳香族基または置換基を有していてもよい縮合芳香族基である。Xは好ましくはメチレン、COまたはSO₂であり、なかでもメチレンまたはCOが好ましく、特にCOが好適である。Yは好ましくは置換基を有していてもよいC₂₋₅アルキレンである。nは好ましくは1または2である。R¹およびR²は好ましくは、
 (i) それぞれ水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル、または (ii) 一緒になって隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成である。A環は好ましくは置換基を有していてもよいベンゼン環、さらに好ましくはC₁₋₅アルコキシ(例、メトキシなど)、C₁₋₅アリール-C₁₋₅アラル

40 などで置換されていてもよいベンゼン環である。B環は
好ましくは

【化5.3】

11321

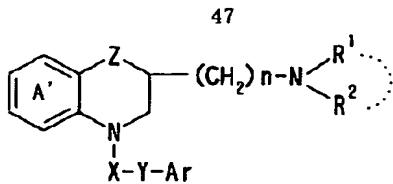
【化 5 2】



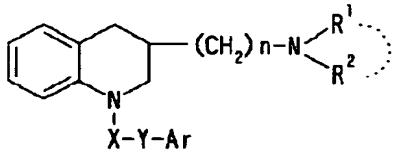
である。

【0041】化合物(I)としては、(1)式

【化53】



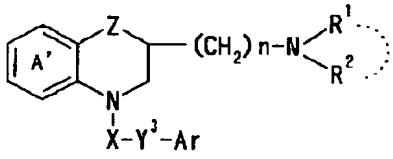
〔式中、A'は置換基を有していてもよいベンゼン環、Zはメチレンまたは置換されていてもよいイミノ、他の記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物(I-1)、(2)式
【化54】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物(I-II)、

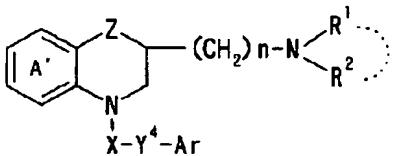
【0042】(3)式

【化55】



〔式中、Y3はC1-5アルキレンまたはC2-5アルケニレンを、他の各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物(I-III)、(4)式

【化56】



〔式中、Y4はアシルアミノで置換されたC1-5アルキレンまたはC2-5アルケニレンを、他の各記号は前記と同意義を示す〕で表される化合物(I-IV)などが好ましく用いられる。

【0043】A'環で示されるベンゼン環の置換基としては、前記したA環で示される芳香環の置換基と同様のものが用いられる。なかでも、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C1-5アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC1-5アルキル、ハロゲン化されていてもよいC1-5アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC1-5アルキル

チオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C1-6アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C1-6アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC1-6アルキルカルボニル、C1-6アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブロキシカルボニルなど)、モノ-C1-6アルキルカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C1-6アルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC1-6アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC1-6アルキルカルボキサミド(例、アセタミドなど)、C1-6アルコキシカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブロキシカルボキサミドなど)、C1-6アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C1-6アルキルカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C1-6アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブロキシカルボニルオキシなど)、モノ-C1-6アルキルカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ-C1-6アルキルカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)などが1ないし5個挙げられ、なかでも、C1-6アルコキシ(例、メトキシなど)、C6-10アリール-C1-5アラルキルオキシ(例、ビフェニルメチルオキシなど)、ハロゲン原子(例、塩素など)、ハロゲン化されていてもよいC1-6アルキルカルボキサミド(例、アセタミドなど)などが好ましい。

【0044】Zで示される「置換されていてもよいイミノ」の置換基としては、ハロゲン化されていてもよいC1-6アルキル、ハロゲン化されていてもよいC3-6シクロアルキル、置換基を有していてもよいC7-16アラルキル、置換基を有していてもよいC6-14アリール、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC1-6アルキルカルボニル、C1-6アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブロキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよいC7-16アラルキルオキシカルボニル、モノ-C1-6アルキルカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C1-6アルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメ

チルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニル、置換基を有していてもよい5~6員複素環カルボニルなどが挙げられる。なかでも、ホルミル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチル、エチルなど)などが好ましい。他の記号の好ましい基は、前記と同様であるが、なかでも、Arが1-、2-、または3-インドリルあるいは環集合芳香族基、XがCO、Yが無置換またはアシルアミノで置換されたエチレン、R¹およびR²がそれぞれC₁₋₆アルキル、またはR¹およびR²が一緒になって隣接する窒素原子とともにピロリジンを形成する場合が好ましい。Y³およびY⁴で示されるC₁₋₆アルキレンおよびC₂₋₅アルケニレンとしては、前記したYで示されるスペーサーとしてのC₁₋₆アルキレンおよびC₂₋₅アルケニレンと同様のものが用いられる。Y⁴で示されるC₁₋₆アルキレンまたはC₂₋₅アルケニレンが有していてもよいアシルアミノとしては、前記したYで示されるスペーサーとしてのC₁₋₆アルキレンおよびC₂₋₅アルケニレンの置換基として説明したものと同様のものが用いられる。

【0045】また、化合物(I)の好ましい例としては、次のものが挙げられる。

(1) 化合物(I~V)

Arが、置換基として、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキレンジオキシ、C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₀アリールオキシ-C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール-C₂₋₆アルケニル、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいC₁₋₁₆アラルキル(好ましくはベンジル)、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン原子またはC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ、C₁₋₆アルキルカルボニルおよびC₁₋₆アルコキシカルボニルから選ばれる置換基を1ないし3個それぞれ有していてもよい(i)フェニル、(ii)3-ピリジル、(iii)1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、(iv)3-キノリニル、(v)3-インドリル、(vi)4-ビフェニリル、(vii)4-(2-ナフチル)フェニル、(viii)4, 4'-テルフェニル、(ix)4-(3-ピリジル)フェニル、(x)4-(2-チエニル)フェニル、(xi)3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、(xii)3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、(xiii)3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、(xiv)3-(2-ベンズオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、(xv)3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、(xvi)4-フェニルチアゾール-2-イル、(xvii)3-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イルまたは(xviii)5-フェニルオキサゾール-2-イル；XがメチレンまたはCO；

Yが(i)シアノ、アシルアミノおよびフェニルから選ばれる置換基または2個を有していてもよいC₂₋₆アルキレン、(ii)C₂₋₅アルケニレン、(iii)-CH₂-O-または(iv)式-(CH₂)₂-NR⁸-〔式中、R⁸は水素原子またはC₁₋₆アルキルフェニルスルホニルを示す〕で表される2価基；

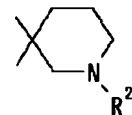
nが1または2；

i) R¹およびR²がそれぞれ水素原子またはC₆₋₁₀アリール(例、フェニルなど)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル；

ii) R¹およびR²が一緒になって隣接する窒素原子とともにC₆₋₁₀アリール(例、フェニルなど)でそれぞれ置換されていてもよいモルホリン、ピペリジン、ピペラジンまたはピロリジンを形成、または

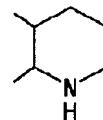
iii) R¹がB環上の構成原子と結合して式

【化57】

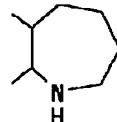


〔式中、R²が水素原子である〕で表される6員スピロ環を形成；A環がC₁₋₆アルコキシまたはフェニルベンジルオキシで置換されていてもよいベンゼン環；およびB環が

【化58】



または



である化合物。

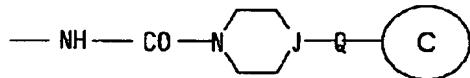
【0046】(2) 化合物(I~VI)

Arがハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素など)、C₁₋₆アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル(例、メチルなど)、C₆₋₁₀アリールオキシ-C₁₋₆アルキル(例、フェノキシメチルなど)、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₀アリール-C₂₋₆アルケニル(例、メチルフェニルエチニルなど)、ハロゲン原子(例、塩素など)またはC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ)で置換されていてもよいC₁₋₁₆アラルキル(例、ベンジルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシなど)、ヒドロキシ、ハロゲン原子(例、塩素など)またはC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ)で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールオキシ(例、フェノキシ)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル(例、アセチルなど)、C₁₋₆アルコキシカルボニル(例、エトキシカルボニルなど)、C₆₋₁₀アリールカルボニル、C₁₋₆アルキル(例、イソプロピルなど)で置換されていてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニル(例、

フェニルスルホニルなど) などから選ばれる基で置換されていてもよい、(i) フェニル、2-, 4-または5-チアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、2-, 3-または4-ピリジルなどの單環式芳香族基、(ii) 2-, 3-または4-ビフェニル、3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンゾフランイル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンゾフランイル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル、3-(2-ベンゾオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イル、3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イル、3-(2-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-2-イル、4-(2-ベンゾフランイル)チアゾール-2-イル、4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル、4-(2-チエニル)フェニル、4-(3-ピリジル)フェニル、4-(2-ナフチル)フェニル、4, 4'-テルフェニルなどの環集合芳香族基、または(iii) 2-, 3-, 4-キノリル、1-, 2-, 3-インドリルなどの縮合芳香族基; Xがメチレン、COまたはSO₂; Yが(イ) ①シアノ、②C₆₋₁₀アリール(例、フェニル)、

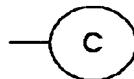
(3)式

【化59】



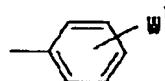
[式中、JはCH、C(OH)またはNを、Qは-(CH₂)_p-または-(CH₂)_p-CO-(CH₂)_q- (pおよびqは0ないし3の整数を示す)を、式

【化60】



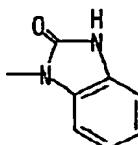
は、(i)式

【化61】

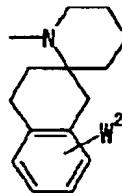


(W¹はハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルまたはニトロを示す)で表わされる基、(ii) 置換されていてもよい5または6員の含窒素複素環基(例、ピリジル、ピペリジルなど)、または(iii)式

【化62】



または



(W²はC₁₋₆アルコキシを示す)で表わされる基を示す]で表わされる基、または

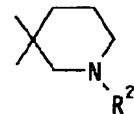
④置換されていてもよいC₁₋₁₀アラルキルオキシカルボキサミド(例、フルオレニルメチルオキシカルボキサミドなど)、で置換されていてもよいC₂₋₅アルキレン、(ロ) C₂₋₅アルケニレン(特に、-CH=CH-など)、(ハ)-(CH₂)_m-Y¹- (mは1ないし4の整数を、Y¹は前記と同意義を示す)、または(ニ)-Y¹-(CH₂)_r- (rは1ないし4の整数を、Y¹は前記と同意義を示す)で表わされる2価基; nが1または2;

i) R¹およびR²がそれぞれ水素原子またはC₆₋₁₀アリール(例、フェニルなど)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、

ii) R¹およびR²が一緒になって隣接する窒素原子とともにC₆₋₁₀アリール(例、フェニルなど)でそれぞれ置換されていてもよいモルホリン、ピペリジン、ピペラジンまたはピロリジンを形成、または

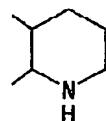
iii) R¹がB環上の構成原子と結合して式

【化63】

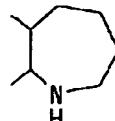


[式中、R²が水素原子である]で表される6員スピロ環を形成; A環がC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシなど)、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₁₀アラルキルオキシ(例、フェニルベンジルオキシなど)などで置換されていてもよいベンゼン環; B環がC₁₋₆アルキルまたはホルミルで置換されていてもよい

【化64】



または

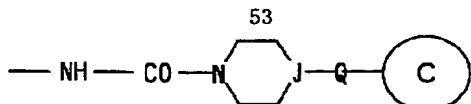


である化合物。上記化合物(I-VI)は、優れたSSTR4作動作用を有し、とりわけSSTR4作動薬として有用である。

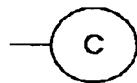
【0047】(3)化合物(I-VII)

上記化合物(I-VI)のうち、Yが(イ)①式

【化65】



〔式中、JはCH、C(OH)またはNを、Qは-(CH₂)_p-または-(CH₂)_p-CO-(CH₂)_q-〔pおよびqは0ないし3の整数を示す〕を、式
【化66】



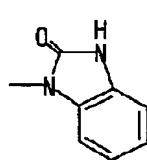
は、(i)式

【化67】

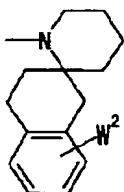


(W¹はハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルまたはニトロを示す)で表わされる基、(ii)置換されていてもよい5または6員の含窒素複素環基(例、ピリジル、ピペリジルなど)、または
(iii)式

【化68】

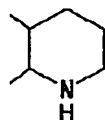


または



(W²はC₁₋₆アルコキシを示す)で表わされる基を示す)で表わされる基、または
②置換されていてもよいC₁₋₁₅アラルキルオキシカルボキサミド(例、フルオレニルメチルオキシカルボキサミドなど)、で置換されていてもよいC₂₋₅アルキレン、(ロ)-(CH₂)_m-Y¹-(mは1ないし4の整数を、Y¹は前記と同意義を示す)、または(ハ)-Y¹-(CH₂)_r-(rは1ないし4の整数を、Y¹は前記と同意義を示す)である化合物。なかでも、A_rが1-, 2-, 3-インドリル; XがCO; nが1; R¹およびR²がそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル、A環がベンゼン環; およびB環が

【化69】



である化合物。上記化合物(I-VII)は、優れたSSTR2親和性を有し、とりわけSSTR2作動薬/拮抗薬として有用である。

【0048】(4)化合物(I-VIII)

(i) 3-[(N, N-ジメチルアミノ) メチル] -1- [3-[3-(1-ナフチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロパノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、
(ii) 1-[3-(4-ビフェニル) プロパノイル] -3-[(N, N-ジメチルアミノ) メチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、
(iii) 1-[3-[3-(2-ベンゾフラニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロパノイル] -3-(ピロリジン-1-イル) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、
(iv) 1-[3-(4-ビフェニル) プロパノイル] -3-(ピロリジン-1-イル) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、
(v) 4-[3-(4-ビフェニル) プロパノイル] -2-(ピロリジン-1-イル) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンまたはその塩(特に、シユウ酸塩)、
(vi) 4-[3-(4-ビフェニル) プロパノイル] -2-(N, N-ジメチルアミノ) メチル-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリンまたはその塩、
(vii) 3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ) メチル-1-[3-(インドール-3-イル) -2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル) カルボニルアミノ] プロパノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、
(viii) 3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ) メチル-1-[3-(インドール-3-イル) -2-[(R)-4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジノカルボニルアミノ] プロパノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、
(ix) 1-[2-(R)-[4-(2-クロロフェニル) ピペラジン-1-イル] カルボニルアミノ-3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ) メチル-3-(インドール-3-イル) プロパノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、
(x) 3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ) メチル-1-[3-(インドール-3-イル) -2-[(R)-[4-(2-メトキシ) フェニルピペラジン-1-イル] カルボニルアミノプロパノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩、
(xi) 1-[2-(R)-[[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ) カルボニル]] アミノ-3-(インドール-3-イル) プロパノイル] -3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。これらの化合物のうち、化合物(i)～(vi)は、優れたSSTR4作動作用を有し、とりわけSSTR4作

動薬として有用である。化合物(vii)～(xi)は、優れたSSTR2親和性を有し、とりわけSSTR2作動薬／拮抗薬として有用である。

【0049】(5) 化合物(I-IX)

(xii) 3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xiii) 3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xiv) 3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xv) 3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xvi) 3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノプロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xvii) 3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノプロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xviii) 3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-1-ベンゾイル-4-ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xix) 6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xx) 6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

(xxi) 1-ベンゾイル-N-[(R)-2-[6-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-ピペリジンカルボキサミドまたはその塩。

(xxii) 1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル-3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

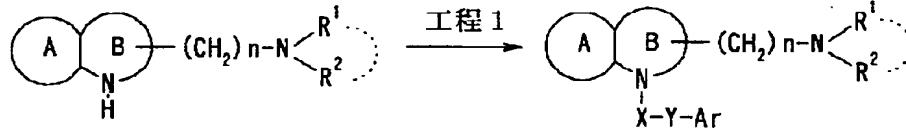
(xxiii) 1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル-3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンまたはその塩。

これらの化合物のうち、化合物(xii)～(xxi)は、優れたSSTR2親和性を有し、とりわけSSTR2作動薬／拮抗薬として有用である。化合物(xxii)および(xxiii)は、優れたSSTR4作動作用を有し、とりわけSSTR4作動薬として有用である。

【0050】化合物(I)および化合物(I')の塩としては、例えば、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマール酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リソゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物(I)または化合物(I')内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩(例、ナトリウム塩、カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など)などの無機塩、アンモニウム塩など、また、化合物(I)または化合物(I')内に塩基性官能基を有する場合には塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩または、酢酸塩、マレイン酸塩、フマール酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩が挙げられる。

【0051】化合物(I)のプロドラングは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラングとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例、化合物(I)のアミ

ノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など) ; 化合物(I)の水酸基がアシリ化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイ化、プロパンオイル化、ピバロイル化、サクシニル化、スマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など) ; 化合物(I)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化



(II)

【0053】工程1

化合物(II)をアシリ化反応またはアルキル化反応に付し、化合物(I)を得る。

(1) アシリ化反応

XがSO、SO₂またはCOの場合、化合物(II)をアシリ化反応に付し、化合物(I)を得る。「アシリ化反応」は自体公知の方法、例えば、オーガニック ファンクショナル グループ プレパレーションズ(ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS)第2版、アカデミックプレス社(ACADEMIC PRESS, INC.)1989年刊等に記載の方法に準じて行う。具体的には、(i) 化合物(II)と式 $L^1-X-Y-Ar$ [式中、 L^1 は脱離基、各記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩とを反応させる(以下、工程Aと略記)、または(ii) 化合物(II)および式 $HO-X-Y-Ar$ [各記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩を脱水縮合剤存在下反応させる方法(以下、工程Bと略記)が挙げられる。 L^1 で示される「脱離基」としては、例えば、(1)ハロゲン原子(例、クロロ、ブロモ、ヨードなど)、(2)C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシなど)、(3)C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニル

合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件で化合物(I)に変化するものであってもよい。

【0052】化合物(I)の製造法について以下に述べる。化合物(I)は、自体公知の手段を用いて、例えれば以下のスキームで示される方法などにより製造できる。

10 また、化合物(I')は、化合物(I)の製法に準じて製造される。以下のスキーム中に記載されている化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物(I)の塩と同様のものなどが挙げられる。「室温」は通常0ないし30°Cを示す。スキーム中に記載されている化学構造式中の各記号は、特記しない限り前記と同意義を示す。

[スキーム1]

【化70】

(I)

オキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、tert-ブトキシカルボニルオキシなど)、(4)ハロゲン原子、ニトロ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルおよびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシから選ばれる置換基1ないし5個を有していてもよいC₁₋₁₁アリールオキシ(例、フェノキシ、ペンタクロロフェニルオキシ、ペンタフルオロフェニルオキシ、p-ニトロフェニルオキシなど)、(5)(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシ、(6)スクシンイミドオキシなどが挙げられる。このうち好ましくは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシなどである。

【0054】(i) 工程A

化合物(II)および1当量~1.5当量の式 $L^1-X-Y-Ar$ [式中、各記号は前記と同意義を示す]で表される化合物を溶媒存在下反応させる。反応温度は約-20°C~100°C、好ましくは室温~80°Cである。反応時間は約0.5時間~1週間である。該溶媒としては、反応に不活性な溶媒(以下、不活性溶媒と略記)であればいずれでもよく、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、エステル系溶媒、水などを単独あるいはこれらの二種以上を混合して用いることができる。中でもテトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、ピリジン、酢

酸エチル、水などが好ましい。本反応においては、必要に応じて塩基を用いる。塩基の使用量は、化合物 (II) に対して約 1 ~ 5 当量である。該「塩基」としては、
 1) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物（例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類（例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなど）などの強塩基；
 2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩（例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど）などの無機塩基；および
 3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU (1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデス-7-エン)、DBN (1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン) などのアミン類、例えばピリジン、イミダゾール、2, 6-ールチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。中でも、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどが好ましい。

【0055】式 $L^1-X-Y-A_r$ [式中、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物は、自体公知の方法に準じて、式 $HO-X-Y-A_r$ [各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物より得られる。 L^1 は好ましくはハロゲンである。式 $HO-X-Y-A_r$ [各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物は容易に入手可能であり、また、自体公知の方法により容易に製造できる。例えば、(3-アリール-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) 酢酸、3-(3-アリール-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピオン酸、4-(3-アリール-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) 酯酸またはこれらの類縁体は、ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー、21巻、1193-1195頁、1984年記載の方法に準じて、また、3-(4-アリール-オキサゾール-5-イル) プロピオン酸またはその類縁体は特開昭59-190979号公報記載の方法に準じて製造できる。

【0056】(i i) 工程B

化合物 (II) 、約 1 当量 ~ 5 当量の式 $HO-X-Y-$

A_r [各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩および約 1 当量 ~ 2 当量の脱水縮合剤を不活性溶媒中、室温下、約 10 時間 ~ 24 時間反応させる。該「脱水縮合剤」としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩 (WSC) などが挙げられる。中でも WSC が好ましい。不活性溶媒としては、例えば、ニトリル系溶媒（好ましくはアセトニトリル）、アミド系溶媒（好ましくは DMF）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（好ましくはジクロロメタン）、エーテル系溶媒（好ましくは THF）などの単独またはこれらの二種以上を混合して用いることができる。本反応において、必要に応じ、約 1 当量 ~ 1.5 当量の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HO-Bt) および（または）約 1 当量 ~ 5 当量の塩基（例、トリエチルアミンなど）を添加してもよい。

【0057】(2) アルキル化反応

X がメチレンまたは S の場合、化合物 (II) をアルキル化反応に付し、化合物 (I) を得る。「アルキル化反応」は自体公知の方法、例えば、オーガニック ファンクションナル グループ プレパレーションズ (ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS) 第 2 版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989 年刊等に記載の方法に準じて行う。具体的には、化合物 (II) と式 $L^2-X-Y-A_r$ [式中、 L^2 は脱離基、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩とを反応させる方法が挙げられる。 L^2 で示される「脱離基」としては、例えば、ハロゲン原子（例、クロロ、ブロモ、ヨードなど）、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₁₀ アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよい C₆₋₁₀ アリールスルホニルオキシなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよい C₆₋₁₀ アリールスルホニルオキシ」の「置換基」としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルまたは C₁₋₆ アルコキシなどが 1 ないし 3 個挙げられる。「置換基を有していてもよい C₆₋₁₀ アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

【0058】化合物 (II) と約 1 ~ 5 当量（好ましくは 1 ~ 2 当量）の式 $L^2-X-Y-A_r$ [式中、 L^2 は脱離基、各記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩とを塩基共存下、不活性溶媒中、反応させる。塩基の使用量は、通常化合物 (II) に対して約 1 ~ 5 当量である。「塩基」としては、前記の「強塩基」、「無機塩基」および「有機塩基」などが挙げられる。好ましい塩基としては炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウムなどが挙げられる。反応温度は約 -2

0℃～100℃、好ましくは室温～80℃である。反応時間は約0.5時間～1日である。不活性溶媒としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハログン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などを単独あるいはこれらの二種以上を混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトン、エタノール、ピリジン、水などが好ましい。かくして得られた化合物(I)において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することができる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

【0059】例えば、スキーム1の方法で得られた化合物(I)においてXがCOである化合物(Ia)を還元反応に付し、Xがメチレンである化合物(Ib)を得てもよい。還元反応は、自体公知の方法、例えば、オーガニックファンクショナルグループプレパレーションズ(ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS)第2版、アカデミックプレス社(ACADEMIC PRESS, INC.)1989年刊等に記載の方法に準じて行う。具体的には、化合物(Ia)および約1当量～20当量(好ましくは約1当量～6当量)の金属水素化物を不活性溶媒中反応させる方法が挙げられる。「金属水素化物」としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、ボラン錯体(例、ボラン-THF錯塩、カテコールボランなど)、ジブチルアルミニウムヒドリド、およびこれら金属水素化物とルイス酸(例、塩化アルミニウム、四塩化チタン、塩化コバルトなど)またはオキシ塩化リンとの混合物などが挙げられる。好ましい金属水素化物としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム、ボラン-THF錯塩などが挙げられる。不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒が挙げられる。反応温度は用いる金属水素化物により異なるが、通常、約-70℃～100℃である。水素化アルミニウムリチウムを用いる場合は室温～80℃である。ボラン錯体を用いる場合は室温～100℃、好ましくは室温～80℃である。反応時間は約0.1時間～48時間である。

【0060】また、化合物(I)の分子内の芳香環上にハログン原子(例、プロモ、ヨードなど)がある場合、アリールカップリング反応に付すことにより、該ハログン原子を置換基を有してもよい芳香族基に変換することができる。該「置換基を有してもよい芳香族基」としては、前記「置換基を有してもよい芳香族基」と同様のものが挙げられ、好ましくは、置換基とし

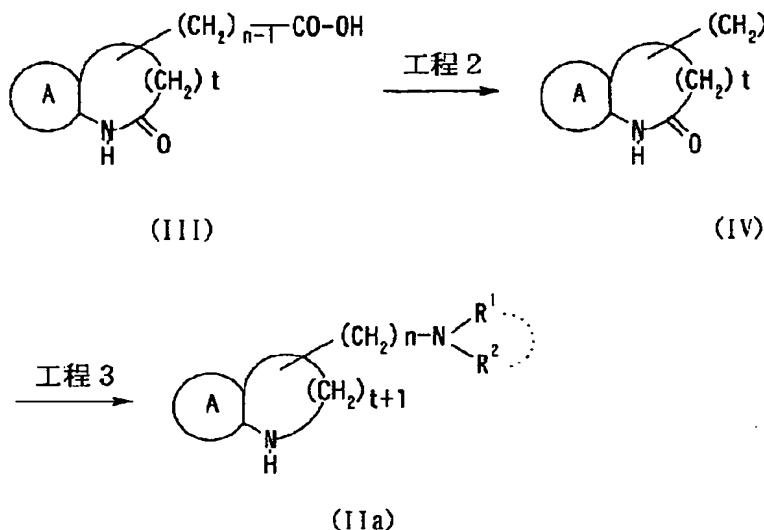
てニトロ、ハログン原子、シアノ、ホルミル、ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ、ジ-C₁₋₆アルキルアミノおよびC₁₋₆アルキルカルボキサミドから選ばれる置換基1～3個をそれぞれ有していてもよいフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルなどである。アリールカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、アクタケミカスカンジナビア(Acta. Chemica Scandinavica), 221-230頁、1993年等に記載の方法に準じて行うことができる。

【0061】具体的には、分子内の芳香環上にハログン原子を有する化合物(I)【化合物(Ic)と略記】、置換基を有してもよい芳香族金属化合物および塩基を、遷移金属触媒存在下、不活性溶媒中、反応させる。

「置換基を有してもよい芳香族金属化合物」の「芳香族金属化合物」としては、例えば、アリールボロン酸誘導体、アリールジ-C₁₋₆アルキルボラン、アリール亜鉛誘導体、芳香族複素環ボロン酸誘導体、芳香族複素環ジ-C₁₋₆アルキルボラン、芳香族複素環亜鉛誘導体などが挙げられる。該「置換基を有してもよい芳香族金属化合物」の「置換基」としては、例えば、ハログン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハログン化されていてもよいC₁₋₆シクロアルキル、ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル、C₁₋₆アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブロキシカルボニルなど)、モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハログン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボキサミド、C₁₋₆アルコキシカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブロキシカルボキサミドなど)、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(例、メ

チルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C₁₋₆アルコキシカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)およびジ-C₁₋₆アルキルカルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)から選ばれる置換基1ないし5個が挙げられる。

【0062】該「置換基を有していてもよい芳香族金属化合物」の使用量は、化合物(Ic)に対して約1当量～2当量である。「塩基」としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどが挙げられる。該「塩基」の使用量は化合物(Ic)に対して約1当量～10当量である。「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒などが挙げられる。該「パラジウム触媒」としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、パラジウム-炭素などが挙げられる。該「ニッ



[上記式中、 t は1ないし3の整数を示す。]

【0064】工程 2

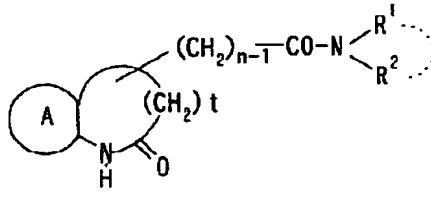
化合物 (III) を自体公知のアミド化反応に付し、化合物 (IV) を得る。化合物 (III) は容易に入手可能であり、自体公知の方法に準じて容易に製造することもできる。例えば、化合物 (III) が、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-3-酢酸、2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピシン-4-カルボン酸およびこの類縁体は、ジャーナルオブ アメリカン ケミカル ソサイティー (J. Am. Chem. Soc.)、77巻、5932-5933頁、19

ケル触媒」としては、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)などが挙げられる。該「遷移金属触媒」の使用量は化合物(Ic)に対して約0.01当量～1当量、好ましくは約0.01当量～0.5当量である。反応温度は室温～150℃、好ましくは約80℃～150℃である。反応時間は約1時間～48時間である。不活性溶媒としては、例えば、水、アルコール系溶媒、芳香族系溶媒などを単独またはこれら二種以上を混合して用いられる。好ましくは水、エタノール、トルエンなどの単独またはこれら二種以上を混合して用いられる。化合物(II)は自体公知の方法またはそれに準じた方法により容易に製造できる。例えば、3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリンは特開平8-176087に記載された公知化合物である。

【0063】A環とB環からなる縮合環が、例えば、インドリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンまたは2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピンである化合物 (IIa) は、以下のスキーム 2 記載 20 の方法に準じて得られる。

[スキーム2]

【化 7 1】

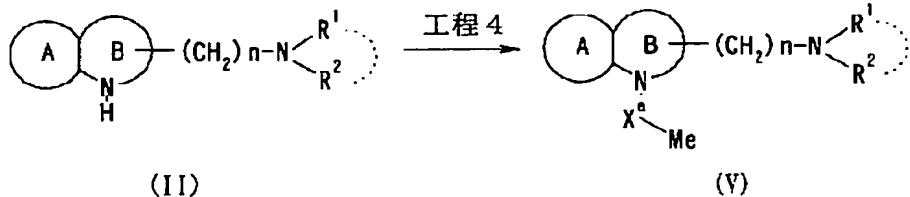


40 95年記載の方法に準じて製造、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-3-カルボン酸およびこの類縁体は特開平7-126267号公報に記載の方法に準じて製造できる。アミド化反応は、ペプチド化学などで一般的に用いられるアミド化反応を用いればよく、具体的には前記工程1記載のアシル化反応と同様に行えばよい。

【0065】工程3

化合物 (IV) を還元反応に付し、化合物 (IIa) を得る。還元反応は、前記化合物 (Ia) から化合物 (Ib) を得る反応と同様に行えばよい。具体的には、化合

物(IV)を約1当量～20当量(好ましくは1当量～6当量)の金属水素化物とを不活性溶媒中反応させる方法が挙げられる。「金属水素化物」としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、ボラン錯体(例、ボラン-THF錯塩、カテコールボランなど)、ジブチルアルミニウムヒドリド、およびこれら金属水素化物とルイス酸(例、塩化アルミニウム、四塩化チタン、塩化コバルトなど)またはオキシ塩化リンとの混合物などが挙げられる。好ましい金属水素化物としては、ボラン錯体、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムが挙げられる。反応温度は用いる金属



[上記式中、 X° は CO または SO_2 を、 Y° は C_{1-4} アルキレン、 C_{2-4} アルケニレンまたは C_{2-4} アルキニレンを、 L^3 は前記 L^2 と同義の脱離基を、他は前記と同意義を示す。]

[0067] 工程4

化合物(II)を工程1記載のアシル化反応に付して、化合物(V)を得る。アシル化剤としては、塩化アセチル、無水酢酸、塩化メタンスルホニルなどが挙げられる。反応条件は工程1記載と同様である。

工程 5

工程4で得られた化合物(V)を炭素-炭素結合反応に付す。炭素-炭素結合反応としては、強塩基を用いる方法などが挙げられる。通常は化合物(V)を不活性溶媒中、1ないし2当量の強塩基と反応させた後に1ないし3当量好ましくは1ないし1.5当量のL³⁻-Y⁻-Arと反応させる。該強塩基としては、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の

10

水素化物により異なるが、通常、約-70℃～100℃、水素化アルミニウムリチウムを用いる場合は室温～80℃である。ボラン錯体を用いる場合は室温～100℃、好ましくは室温～80℃である。反応時間は約0.1時間～48時間である。不活性溶媒としては、例えば、エーテル系溶媒が挙げられる。

【0066】化合物(I)の製造において、XがCOまたはSO₂である化合物はスキーム3に示すごとくアシル化反応と炭素-炭素結合反応を組み合わせることにより製造することもできる。

[スキーム3]

【化 7 2】

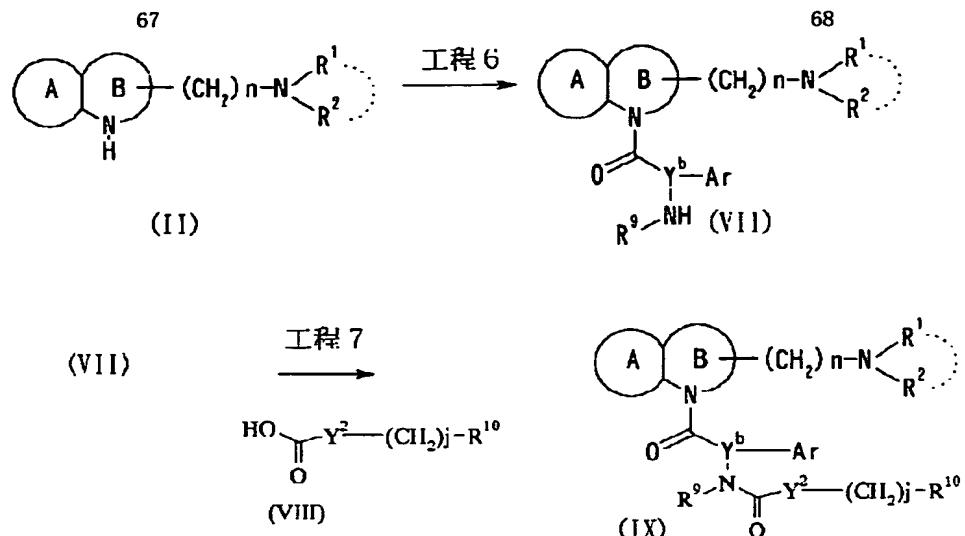
$$\begin{array}{c}
 \text{A} \text{---} \text{B} \text{---} (\text{CH}_2)_n \text{---} \text{N} \begin{array}{l} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{array} \\
 | \\
 \text{N} \\
 | \\
 \text{X}^a \text{---} \text{Me} \\
 \\
 \text{(V)} \\
 \\
 \text{A} \text{---} \text{B} \text{---} (\text{CH}_2)_n \text{---} \text{N} \begin{array}{l} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{array} \\
 | \\
 \text{N} \\
 | \\
 \text{X}^a \text{---} \text{Y}^a \text{---} \text{Ar} \\
 \\
 \text{(VI)}
 \end{array}$$

アミド類（例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなど）などが挙げられ、中でもアルカリ土類金属のアミド類が好ましい。不活性溶媒としては、エーテル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などの単独またはこれらの混合系溶媒を用いる。反応温度は約-70度ないし室温、好ましくは約-20度ないし室温である。反応時間は約0.1時間ないし1日、好ましくは約1ないし5時間である。

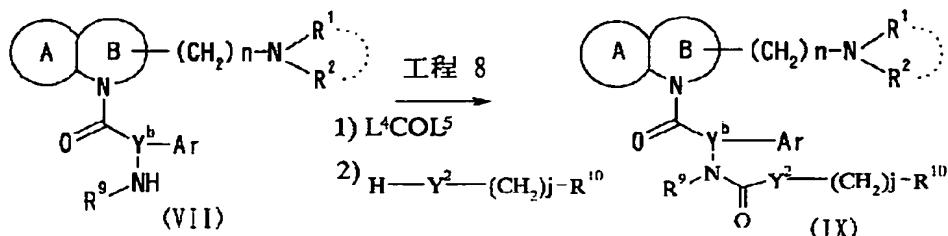
【0068】スペーサーYが、置換基としてアシルアミノを有する場合、そのような化合物は下記スキーム4記載の方法で製造することができる。

「スキーム4」

〔化73〕



[スキーム5]



〔上記式中、 Y^b はアシルアミノを含まないスペーサー部分を、 L^4 および L^5 は脱離基を、他は前記と同意義を示す。〕

【0069】工程 6

化合物 (II) にアミノが保護基で保護された天然型または非天然型アミノ酸を縮合反応に付した後に脱保護反応に付して化合物 (VII) を得る。該縮合反応はペプチドで通常用いられる反応と同様である。具体的には前記「アシル化反応」と同様に行う。中でも「工程A」記載の方法が好ましい。アミノの保護基としては、ペプチド化学で一般的に用いられるものが挙げられ、その具体例としては、C₁-, ₁-, アラルキルオキシカルボニル、トリチル、フタロイルなどが挙げられる。該脱保護反応としては自体公知の方法に従って行う。

工程 7

化合物(VII)と化合物(VIII)を前記アシリ化反応と同様にして反応させる。上記「アミノが保護基で保護された天然型または非天然型アミノ酸」および化合物(VIII)は市販されているか、容易に入手可能な原料から、既知の手法により短工程で製造できる。化合物(VII)から化合物(IX)への変換は、スキーム5記載の方法でも製造することができる。

工程 8

化合物 (VII) と 1 ないし 2 当量の L^4COL^5 を不活性

溶媒中、室温で約0.5~5時間反応させた後、1ないし2当量のHY²⁻-(CH₂)₅-R¹またはその塩(式中、各記号は前記と同意義を示す)を不活性溶媒中、室温で約0.5~2.4時間、反応させる。本反応においては、必要に応じ約1等量~5等量の塩基(例、N-エチルジイソプロピルアミンなど)を添加してもよい。L¹およびL²で示される脱離基としては、例えば、スクシンイミドオキシが好ましい。不活性溶媒としては、例えば、ニトリル系溶媒(好ましくはアセトニトリル)、エーテル系溶媒(好ましくはTHF)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(好ましくはジクロロメタン)などの単独またはこれらの二種以上を混合して用いることができる。

【0070】前記「アルコール系溶媒」としては、例え

40 ば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、 t e
 r t -ブタノールなどが挙げられる。前記「エーテル系
 溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒ
 ドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、1, 2-
 ジメトキシエタンなどが挙げられる。前記「ハロゲン化
 炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、
 クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素な
 どが挙げられる。前記「芳香族系溶媒」としては、例え
 ば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが挙
 げられる。前記「炭化水素系溶媒」としては、例えば、
 50 ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが挙げられ

る。前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが挙げられる。前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが挙げられる。前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)などが挙げられる。前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが挙げられる。前記「エステル系溶媒」としては、例えば、酢酸エチルなどが挙げられる。

【0071】前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、C₁₋₆アルキルカルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C₁₋₆アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブロキシカルボニルなど)、ベンゾイル、C₇₋₁₁アラルキルカルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、C₁₋₁₁アラルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N, N-ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂₋₆アルケニル(例、1-アリルなど)などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。カルボキシの保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、C₁₋₁₁アラルキル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂₋₆アルケニル(例、1-アリルなど)などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。ヒドロキシの保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、C₁₋₁₁アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、C₁₋₆アルキルカルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、C₇₋₁₁アラルキルカルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)などが挙げられる。

10

20

30

40

50

ど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂₋₆アルケニル(例、1-アリルなど)などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルキル(例、メチル、エチル、プロピルなど)、C₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)

またはニトロなどで置換されていてもよい。カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサンなど)、非環状アセタール(例、ジ-C₁₋₆アルキルアセタールなど)などが挙げられる。また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループ イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

【0072】化合物(I)は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、化合物(I)の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができる

が、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。また、化合物(I)は、水和物でも非水和物であってもよい。化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物(I)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

【0073】光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えは、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジ

ン、ブルシンなど)と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DEX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

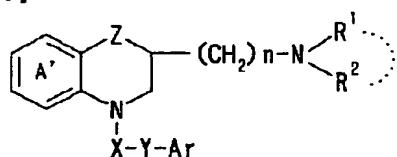
3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等)などを経て单一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物(I)が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MPTA[α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸]、

(-)-メントキシ酢酸等)などを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物(I)がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0074】化合物(I)および(I')は、優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用(すなわち、ソマトスタチン受容体作動作用および拮抗作用)を有する。化合物(I)の中でも、式

【化74】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される化合物(I-I)またはその塩、特に、式

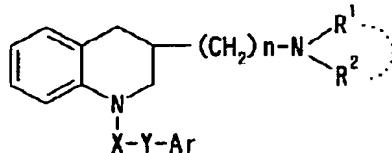
【化75】

10

20

30

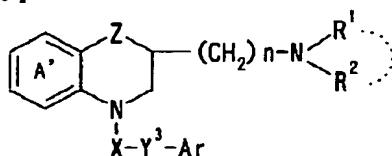
40



【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される化合物(I-II)またはその塩は、優れたソマトスタチン受容体作動作用/拮抗作用を有する。

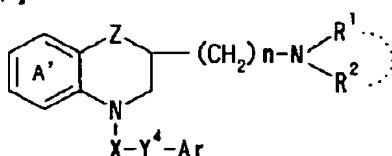
【0075】また、化合物(I)の中でも、特に式

【化76】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される化合物(I-III)またはその塩は、優れたSSTR4作動作用を有する。また、式

【化77】



【式中、各記号は前記と同意義を示す】で表される化合物(I-IV)またはその塩は、優れたSSTR2並びにSSTR3受容体親和性を有する。

【0076】すなわち、化合物(I)および(I')は、ソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。該「細胞内情報伝達系」としては、例えばアデニレートシクラーゼ、K⁺チャンネル、Ca²⁺チャンネル、蛋白質脱リン酸化、ホスホリバーゼC/イノシトール3-リン酸産生系、MAPキナーゼ、Na⁺/H⁺交換系、ホスホリバーゼA2、NF- κ Bなどの転写因子が関与する細胞内情報伝達系などが挙げられる。また、化合物(I)は、ソマトスタチンが関与する直接的または間接的な細胞増殖抑制作用またはアポトーシス作用も調節する。さらに、化合物(I)および(I')は、毒性も低く、哺乳動物(例、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト)の各ソマトスタチン受容体に作用する(例えば、拮抗作用あるいは作動作用)ことにより、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および(または)分泌を亢進あるいは抑制する。該「ホルモン」としては、例えば、成長ホルモン(GH)、成長ホルモン遊離ホルモン(GHRH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、プロラクチン、インスリン、グルカゴンなどが挙

50

げられる。該「増殖因子」としては、例えば、インシクリンライクグロースファクター-1 (IGF-1) および 血管内皮増殖因子 (VEGF) などが挙げられる。該「生理活性物質」としては、例えば、バソアクティブインテスティナルポリペプチド (VIP)、ガストリン、グルカゴン様ペプチド-1、アミリン、サブスタンスP、CCK (コレシストキニン)、アミラーゼ、インターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-1 (IL-1) などのインターロイキン類、TNF- α などのサイトカイン、カージオトロビンなどが挙げられる。従って、化合物 (I) および (I') は、安全であり、前記細胞内情報伝達系の異常 (例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など)、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモン、増殖因子、生理活性物質などの产生および (または) 分泌の異常を伴う疾患、成長および免疫、胃腸、代謝機能などの更新などに有用である。

【0077】 例え、化合物 (I) および (I') は、
 (1) 先端巨大症、TSH 產生腫瘍、非分泌性 (非機能性) 下垂体腫瘍、異所性 ACTH (アドレノコルチコトロビン) 產生腫瘍、髓様甲状腺癌、VIP 產生腫瘍、グルカゴン產生腫瘍、ガストリン產生腫瘍、インスリノーマ、カルチノイドなどの腫瘍の治療薬、(2) インスリン依存性または非依存性糖尿病、あるいはこれら糖尿病に関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症 (例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神經障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など) の治療薬、(3) 高インスリン血症の改善または食欲の抑制などによる肥満、過食症などの治療薬、(4) 急性腎炎、慢性腎炎、腎臓・腸フィステル、出血性潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、胃酸過多症、逆流性食道炎などの治療薬、(5) ヘリコバクター・ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤 (例、ガストリン分泌亢進の抑制剤など)、(6) 内視鏡胆道腫管造影に伴うアミラーゼの分泌抑制剤、さらには腎臓外科手術の予後治療薬、(7) 小腸の吸収能低下、分泌亢進または消化管の運動能異常に起因する下痢 (例、Short bowel syndrome など)、癌化学療法などの薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、VIP 產生腫瘍などの神經内分泌腫瘍に起因する下痢、 AIDS に起因する下痢、骨髓移植などに伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神經叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する下痢、好酸球増加症に起因する下痢などの治療薬、(8) ダンピング症候群、過敏性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患などの治療薬、(9) 腫瘍または癌 (例、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神經芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌など)、白血病 (例、好塩基性白血球の白血病・慢性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫

など) などの治療薬；該治療薬は、単独または他の制癌剤 (例、タモキシフエン、LHRHアゴニスト、LHRHアンタゴニスト、インターフェロン- α 、 β および γ 、インターロイキン-2 など) と併用して用いることができる、(10) 肥大性心筋症、動脈硬化症、心弁膜症、心筋梗塞 (特に、經皮経管冠動脈形成術後の心解梗塞)、再血管形成の予防・治療薬、(11) 食道静脈瘤出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、(12) 免疫系に作用する生理活性物質 (例、サブスタンスP、タヒキニン、サイトカインなど) の分泌の調節作用に基づき、例え、全身性または局所性の炎症に伴う疾患 (例、多発性動脈炎、リュウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー (例、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎など) など) の治療薬、(13) 神經調節因子の产生・分泌に影響を及ぼすことから、例え、痴呆症 (例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多発性痴呆など)、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安障害、睡眠障害、多発性硬化症などの治療薬、(14) 眼疾患 (例、緑内障など) などの治療薬、(15) 急性バクテリア髓膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール性肝炎、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、AIDS 感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髓腫、骨軟化症、骨粗しょう症、骨ペーチェット症、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症ショック、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎などの予防・治療薬として有用であり、(16) 臓器移植、火傷、創傷、脱毛症などの治癒などにも用いられ、(17) 慢性あるいは急性疼痛 (例、術後疼痛、炎症性疼痛、歯痛、骨疾患 (例、関節炎、リウマチ、骨粗鬆症など)) にともなう疼痛) の抑制・緩和など、鎮痛剤としても有用である。さらに、(18) 化合物 (I) または (I') に直接または適当なスペーサーを介して放射性物質 (例、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{111}In など) を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージング、または、(19) 化合物 (I) または (I') に直接または適当なスペーサーを介して制癌剤を導入し、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲッティングに用いることもできる。

【0078】 ソマトスタチンは、例え、成長ホルモンの分泌に関与しており (特に SSTR2)、化合物 (I) または (I') を直接あるいは成長ホルモンの分泌を促進する目的で用いれば、成長ホルモンそれ自体と同一の効果または用途を有しうる。かくして化合物 (I-VII) で、例え、SSTR2拮抗作用を有する化合物またはその塩は、成長ホルモンや IGF-1 の不足に起因する疾患や症状の予防・治療に用いることができ

る。該「成長ホルモンやIGF-1の不足に起因する疾患・症状の予防・治療」としては、インスリン依存性または非依存性糖尿病、あるいはこれら糖尿病に関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症（例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など）の治療、糖質コルチコイドの異化副作用の防止、骨粗鬆症の予防・治療、免疫系の刺激（リンパ球などの血球の増加促進、抗菌作用や抗ウイルス作用の強化）、火傷、創傷治癒の促進、骨折治療の加速、急性または慢性腎臓疾患の治療、成人あるいは幼児期の成長ホルモン不足に伴う疾患・症状（短身、成長遅延）の治療・改善、肥満症の治療、外科手術後の回復の促進、プラーダーヴィリ症候群およびターナー症候群に関連する成長遅延の改善、子宮内成長遅延および骨格形成異常の治療、末梢神経障害の治療、ヌーナン症候群、精神分裂病、うつ病などの治療、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の治療・予防、肺不全および換気依存症の治療、吸収不良症候群の治療、ガンまたは AIDS などによる悪液質および蛋白喪失の改善、TPN（合計非経口栄養）の際の患者の体重増加や蛋白質付着の促進、高インスリン血症の治療、排卵誘発の促進、更年期障害の改善、老人の体質改善などが挙げられる。また家畜などの哺乳動物に対しても、成長の促進、ミルク生産の増加、免疫系刺激による抗菌・抗ウイルス作用の強化、羊における羊毛成長の刺激などに有用である。上記目的で利用する場合、例えば、骨粗鬆症の治療においては他の骨粗鬆症治療剤（例えば、ビスホスホネート系薬剤、ビタミンD製剤、カルシトニン製剤、PTH製剤、オステンなど）と併用することもできる。糖尿病あるいはその関連疾患においては、他の糖尿病治療薬（例えば、トログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンなどのチアソリジンジオン系薬剤、グルカゴン拮抗薬、アカルボースなどのグルコース吸収阻害剤）と併用することが出来る。また、他の成長ホルモン分泌を促進するホルモン（例えば、GHRH）あるいはGH、IGF-1と併用することも可能である。更年期障害の改善においては、例えば、ホルモン補充療法（例えば、エストロジエン剤、ラロキシフェン、タモキシフェンによる治療法）と併用することが出来る。免疫系の昂進を目的とする場合には、サイトカイン類あるいはサイトカイン作用増強剤と併用することもできる。

【0079】化合物(I)および(I')は、自体公知の手段に従って製剤化することができ、化合物(I)または(I')をそのまま、あるいは薬理学的に許容される担体を、製剤化工程において適宜、適量混合することにより医薬組成物、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤などとして、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。本発明の医薬

組成物中、化合物(I)または(I')の含有量は、剤全体の0.1～100重量%である。投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより異なるが、例えば、緑内障治療薬として、成人（約60kg）に対し、経口剤として、1回当たり、有効成分（化合物(I)または(I')）として約0.1～500mg、好ましくは約1～100mg、さらに好ましくは5～100mgであり、1日1～数回に分けて投与することができる。

【0080】本発明の組成物の製造に用いられる薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などがあげられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、潤滑剤などの添加物を用いることができる。賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスター、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスター、チナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオニ酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙

げられる。無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0081】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてよい。以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)
 d : ダブルレット (doublet)
 d d d : ダブルダブルダブルレット (doublet doublet doublet)
 t : トリプレット (triplet)
 q : クアルテット (quartet)
 m : マルチプレット (multiplet)
 b r : ブロード (broad)
 J : カップリング定数 (coupling constant)
 Hz : ヘルツ (Hertz)
 CDCl₃ : 重クロロホルム
 DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
 THF : テトラヒドロフラン
 DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
 DMSO : ジメチルスルホキシド
 WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩
¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴 (通常フリービーをCDCl₃中で測定した。)
 IR : 赤外吸収スペクトル
 Me : メチル
 Et : エチル
 HOBt : 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール
 LDA : リチウムイソプロピルアミド
 IPE : ジイソプロピルエーテル

【0082】

【実施例】参考例1-1

(2-ホルミルフェニル)オキシアセトニトリルサリチルアルデヒド(36.3g)のアセトン(500ml)溶液にプロモアセトニトリル(7g)を加えた。反応液に炭酸カリウム(82.1g)を加え、室温で終

夜搅拌した。反応液に水を加え、濃縮し、残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを酢酸エチル/IPEから再結晶し、標題化合物(38.7g)を得た。

融点: 70-71℃。

参考例1-2

(2-ホルミル-5-メトキシフェニル)オキシアセトニトリル2-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド(9.50g)、炭酸カリウム(17.3g)、プロモアセトニトリル(11.2g)およびアセトニトリル(100ml)の混合物を室温で12時間搅拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミニナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物(10.7g)を得た。

融点: 96-101℃。

参考例2

ベンゾフラン-2-カルボニトリル

(2-ホルミルフェニル)オキシアセトニトリル(38g)のDMF(500ml)溶液に炭酸カリウム(65.2g)を加え、60℃で2.5時間搅拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製し、標題化合物(14.5g)を得た。

融点: 30-33℃(再結晶溶媒:ヘキサン)。

【0083】参考例3

6-メトキシベンゾフラン-2-カルボニトリル
 (2-ホルミル-5-メトキシフェニル)オキシアセトニトリル(10.4g)のDMF(100ml)溶液に炭酸カリウム(15.1g)およびモレキュラーシーブス4A(3g)を加え、100℃で10時間搅拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後乾燥し、濃縮した。残さをアルミニナカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、標題化合物(4.65g)を得た。

非晶状粉末

¹H-NMR δ: 3.88(3H, s), 6.92-7.06(1H, m), 7.01(1H, s), 7.83(1H, s), 7.46-7.58(1H, m)。

参考例4

N-ヒドロキシベンゾフラン-2-カルボキシミダミド
 ベンゾフラン-2-カルボニトリル(14.4g)のエタノール(100ml)溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩(35g)の水(50ml)溶液を加えた。反応液に炭酸ナトリウム(26.7g)を加え、終夜加熱還流し

た。反応液を水(400ml)の中に注ぎ、冰冷後、結晶をろ取した。得られた結晶を冰冷したエタノールで洗浄後、乾燥し、標題化合物(14.7g)を得た。

融点: 200-201°C.

【0084】以下の参考例5~8の化合物は参考例4と同様の方法で合成した。

参考例5

N-ヒドロキシ-ナフタレン-2-カルボキシミダミド

融点: 115-116°C.

10

参考例6

N-ヒドロキシ-ナフタレン-1-カルボキシミダミド

融点: 62-63°C.

参考例7

N-ヒドロキシ-(4-メトキシフェニル)エタンイミダミド

融点: 97-98°C.

参考例8

N-ヒドロキシ-6-メトキシ-1-ベンゾフラン-2-カルボキシミダミド

融点: 151-153°C.

【0085】参考例9

3-[3-(4-メトキシフェニル)メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパン酸

N-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)エタンイミダミド(3g)をアセトニトリル(20ml)とピリジン(5ml)の混合溶液に3-メトキシカルボニルプロピオン酸クロリド(4.5g)を冰冷下滴下した。

反応液を室温下3時間攪拌後、酢酸エチルで希釈した。

反応液を2N塩酸で2回洗い、水洗、乾燥後濃縮した。

得られた残さをピリジン(20ml)に溶かし、100°Cで18時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、3-[3-(4-メトキシフェニル)メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパン酸メチル(2.5g)を得た。3-[3-(4-メトキシフェニル)メチル-1,

2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパン酸メチル(2.4g)をエタノール(20ml)と水(10ml)の混合溶媒に溶かした。反応液に水酸化ナトリウム(3g)を加え、室温下、1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さに2N塩酸を加えて、酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残さを酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物を得た。

融点: 82-83°C.

参考例10

3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸

(1) 3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-50

-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸メチルN-ヒドロキシ-ベンゾフラン-2-カルボキシミダミド(10.0g)のTHF(70ml)溶液に酢酸エチル(200ml)、炭酸ナトリウム(60g)、水(270ml)を加えた。反応液に冰冷下、3-メトキシカルボニルプロピオン酸クロリド(7.35ml)のTHF(70ml)溶液を加えた。1時間攪拌後、反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さ(15.0g)のピリジン(100ml)溶液を100°Cで終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、10%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸メチル(13.2g)を得た。

融点: 112-113°C(再結晶溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)。

(2) 3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸
3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸メチル(10.0g)のTHF(180ml)溶液にメタノール(180ml)を加えた。反応液に冰冷下、1N水酸化ナトリウム(72ml)を滴下した。反応液を室温で2時間攪拌後濃縮した。残さに1N塩酸(107ml)を加え、析出した結晶をろ取した。結晶を水およびIPEで洗浄後、乾燥し、標題化合物(8.0g)を得た。

30 融点: 154-155°C(再結晶溶媒:メタノール/水)。

【0086】以下の参考例11~17の化合物は参考例10と同様の方法で合成した。

参考例11

4-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]酪酸

融点: 137-139°C.

参考例12

2-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]酢酸

融点: 132-133°C.

参考例13

3-[3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸

融点: 157-158°C.

参考例14

3-[3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸

融点: 117-118°C.

参考例15

3-[3-(フェノキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸

融点: 80-81℃.

参考例 16

3-[3-[(E)-2-(4-メチルフェニルエテニル)]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸

融点: 139-140℃.

参考例 17

3-[3-(6-メトキシベンゾフラン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオン酸

融点: 140-142℃.

参考例 18

2-アセチルベンゾフラン

サリチルアルデヒド(20.3g)のアセトン(500m1)溶液にプロモアセトン(25g)を加えた。反応液に炭酸カリウム(45.9g)を室温で加え、終夜搅拌した。反応液に水を加え、濃縮した。残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを酢酸エチル/IP-Eから再結晶し、標題化合物(10g)を得た。

融点: 64-65℃.

【0087】参考例 19

2-ブロモアセチルベンゾフラン

2-アセチルベンゾフラン(8.35g)のTHF(200m1)溶液に過臭化臭化ピリジニウム(20g)を加えた。反応液を室温で20分間搅拌した。析出した結晶をろ別し、ろ液を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、標題化合物(6.5g)を得た。

融点: 79-80℃.

参考例 20

4-アミノ-4-チオキソ酪酸メチル

スクシンアミド酸メチル(1.7g)のトルエン(10m1)溶液にLawesson's試薬(2.6g)を加えた。反応液を4時間加热還流し、冷却後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、標題化合物(400mg)を油状物として得た。

¹H-NMR δ: 2.8-3.0(4H, m), 3.70(3H, s), 7.6-8.2(2H, br).

【0088】参考例 21

3-[4-(2-ベンゾフラン)チアゾール-2-イル]プロピオン酸

(1) 3-[4-(2-ベンゾフラン)チアゾール-2-イル]プロピオン酸エチル

4-アミノ-4-チオキソ酪酸メチル(400mg)のエタノール(12m1)溶液に2-(プロモアセチル)

ベンゾフラン(650m1)を加え、終夜加热還流した。冷却後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、得られた結晶をヘキサンで洗浄し、3-[4-(2-ベンゾフラン)チアゾール-2-イル]プロピオン酸エチル(460mg)を得た。

融点: 65-66℃(再結晶溶媒:ヘキサン/酢酸エチル).

(2) 3-[4-(2-ベンゾフラン)チアゾール-2-イル]プロピオン酸

3-[4-(2-ベンゾフラン)チアゾール-2-イル]プロピオン酸エチル(460mg)のメタノール(3m1)溶液に氷冷下、1N水酸化ナトリウム(3m1)を滴下した。室温で終夜搅拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液(10m1)を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に1規定塩酸を加えて、pH3とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥、濃縮し、標題化合物(306mg)を得た。

融点: 203-205℃(再結晶溶媒:メタノール/水).

参考例 22

3-(4-フェニルチアゾール-2-イル)プロピオン酸

標題化合物はフェナシルプロミドから参考例21と同様にして合成した。

融点: 72-73℃(再結晶溶媒:ヘキサン/IP-E).

参考例 23

3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸

マロン酸ジエチル(16g)のエタノール(100m1)溶液に水素化ナトリウム(油性60%; 4g)を氷冷下少しづつ加えた。室温で10分間搅拌後、反応液にp-ブロモベンジルプロミド(12g)のTHF(50m1)溶液を室温下滴下した。室温で2時間搅拌後、反応液を濃縮した。残さに酢酸(200m1)と6N塩酸(100m1)を加えた。反応液を90℃で18時間加热搅拌後、濃縮した。残さに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/1)にて精製し、さらにIP-Eから再結晶して標題化合物(1.2g)を得た。

融点: 136-137℃.

【0089】参考例 24

(4-ビフェニルオキシ)酢酸

4-ヒドロキシビフェニル(1.7g)のDMF(10m1)溶液に氷冷下、水素化ナトリウム(油性60%; 0.8g)を少しづつ加えた。室温で30分間搅拌後、反応液にブロモ酢酸(1.4g)を加えた。反応液を室温でさらに18時間搅拌後、水に注ぎ、2N塩酸を加え

てpH4とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製(展開溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/1)し、粗結晶をIPEから再結晶して標題化合物(1.5g)を得た。

融点:184-185°C。

参考例25

(E)-3-[4-(4-メトキシフェニル)オキシフェニル]プロパン酸

(1) 4-[4-(4-メトキシフェニル)オキシ]ベンゼンカルボニトリル

4-メトキシフェノール(2.4g)のDMF(20m1)溶液に水素化ナトリウム(油性60%、0.8g)を加えた。室温で5分間搅拌後、4-フルオロベンゼンカルボニトリル(2.4g)を加えた。反応液を室温で4時間搅拌後、さらに50°Cで1時間搅拌した。反応液を水に注ぎ、トルエンで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1:1)

し、さらにトルエン/ヘキサンから再結晶して4-[4-(4-メトキシフェニル)オキシ]ベンゼンカルボニトリル(2.0g)を得た。

融点:102-103°C。

(2) 4-[4-(4-メトキシフェニル)オキシ]ベンゼンカルボアルデヒド

4-[4-(4-メトキシフェニル)オキシ]ベンゼンカルボニトリル(1.8g)のトルエン(50m1)溶液を-70°Cに冷却した。反応液に水素化ジソブチルアルミニウム(1Mトルエン溶液、12m1)を滴下した。-70°Cで1時間搅拌後、反応液を2N塩酸(50m1)にあけた。反応液はさらに50°Cで2時間加熱搅拌後、有機層を分離した。有機層を水洗、乾燥後、濃縮し、残さをシリカゲルクロマトグラフィーで精製(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1:1)し、さらにヘキサン/酢酸エチルから再結晶して4-[4-(4-メトキシフェニル)オキシ]ベンゼンカルボアルデヒド(1.6g)を得た。

融点:58-59°C。

(3) (E)-3-[4-(4-メトキシフェニル)オキシフェニル]プロパン酸

ジエチルホスホノ酢酸エチル(1.4g)のエタノール(30m1)溶液に室温で、水素化ナトリウム(油性60%、0.36g)を加えた。室温で10分間搅拌後、反応液に4-[4-(4-メトキシフェニル)オキシ]ベンゼンカルボアルデヒド(1.2g)を加えた。室温で2時間搅拌後、さらに反応液を50°Cで30分間搅拌した。冷却後、反応液に水(20m1)と水酸化ナトリウム(0.5g)を加えた。反応液を室温で2時間搅拌後、濃縮した。残さに2N塩酸を加え、酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮し、残さ

を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶して標題化合物

(1.2g)を得た。

融点:165-167°C。

【0090】参考例26

4-ヒドロキシイミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸メチル

4-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸(2.0g)のメタノール(50m1)溶液に塩化チオニル(5滴)を加え、室温で2時間搅拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を饱和重曹水で洗净し、乾燥後、濃縮した。残さのメタノール(15m1)溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩(850mg)および酢酸ナトリウム(1.0g)の水(6m1)溶液を加え、12時間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を饱和重曹水で洗净し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、標題化合物(1.62g)を油状物として得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ δ: 2.62-3.15(4H, m), 3.34-3.48(1H, m), 3.74(3H, s), 7.14-7.36(3H, m), 7.90(1H, d).

参考例27

2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル

4-ヒドロキシイミノ-1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフタレンカルボン酸メチル(1.6g)にポリリン酸(20g)を加え、110°Cで30分間搅拌した。反応液を氷冷後、冰を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および饱和食塩水で洗净後、乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、標題化合物(1.15g)を得た。

融点:114-115°C(再結晶溶媒:ヘキサン/酢酸エチル)。

参考例28

2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリン酢酸

40 2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル(960mg)の濃塩酸(12m1)溶液を30分間加熱還流した。反応液を水に注ぎ、1N水酸化ナトリウム水溶液をpH4になるまで加え、酢酸エチル/THF(1:1)の混合溶媒で抽出した。有機層を饱和食塩水で洗净し、乾燥後、濃縮し、標題化合物(820mg)を得た。

融点:145-146°C(再結晶溶媒:THF/ヘキサン)。

【0091】参考例29

50 8-メトキシ-2-オキソ-2,3,4,5-テトラヒ

ドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸
8-メトキシ-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボン酸メチル (4. 8 g) のメタノール (40 ml) 溶液に1N水酸化ナトリウム (38 ml) を氷冷下滴下した。反応液を室温で終夜攪拌後、1N塩酸水溶液 (42 ml) を滴下し、酢酸エチル/THF (1:1) の混合溶媒で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた結晶をIPEで洗浄し、標題化合物 (3. 27 g)を得た。

融点: 210-212°C (再結晶溶媒: THF/IPE)。

参考例30

N, N-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンアセトアミド
2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリン酢酸 (810 mg) のTHF (10 ml) およびアセトニトリル (10 ml) の混合溶液に、WSC (1. 15 g)、HOBt (610 mg)、ジメチルアミン塩酸塩 (650 mg)、トリエチルアミン (1. 67 ml) を順次加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル/THF (1:1) の混合溶媒で抽出した。有機層を0. 1N塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後濃縮し、標題化合物 (620 mg)を得た。

融点: 172-173°C (再結晶溶媒: 酢酸エチル/IPE)。

【0092】以下の参考例31の化合物は参考例30と同様の方法で合成した。

参考例31

N, N-ジメチル-8-メトキシ-2-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-4-カルボキサミド

融点: 172-173°C (再結晶溶媒: 酢酸エチル/IPE)。

参考例32

3-[2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリン
N, N-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンアセトアミド (590 mg) にボラン-THF錯体 (1M, 15 ml) を加え、3. 5時間加熱還流した。反応液に6N塩酸 (10 ml) を加え、終夜加熱還流した。反応液に6N水酸化ナトリウムをpH 7になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、標題化合物 (390 mg) を油状物として得た。

¹H-NMR δ: 1. 45-1. 58 (2H, m), 2. 24 (6H, s), 2. 30-2. 56 (3H,

m), 2. 75-2. 90 (1H, m), 2. 90-3. 04 (1H, m), 3. 26-3. 40 (1H, m), 3. 54-3. 74 (1H, m), 6. 47 (1H, d), 6. 54-6. 66 (1H, m), 6. 90-7. 04 (2H, m)。

【0093】以下の参考例33の化合物は参考例32と同様にして合成した。

参考例33

4-(N, N-ジメチルアミノメチル)-8-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-2-カルボン酸塩

融点: 187-188°C (再結晶溶媒: メタノール/IPE)。

参考例34

2-[2-(ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジメチル

o-ニトロベンズアルデヒド (103. 1 g)、マロン酸ジメチル (90. 11 g)、酢酸 (1. 2 ml) およびピペリジン (12 ml) のメタノール溶液 (300 ml) を25時間加熱還流した。反応液を濃縮後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をIPEで洗浄し、標題化合物 (59. 79 g)を得た。さらに母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/2) で精製し、得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンから再結晶し、さらに標題化合物 (34. 13 g)を得た。

融点: 67-70°C。

参考例35

2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸メチル

2-[2-(ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジメチル (15. 2 g) の酢酸エチル (50 ml) およびメタノール (200 ml) の混合溶液に0°Cで水素化ホウ素ナトリウム (1. 10 g) を加えた。反応液を0°Cで20分間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さのTHF (100 ml) およびメタノール (100 ml) の混合溶液に5%パラジウム-炭素 (6. 26 g) を加え、室温、常圧で3日間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサン=1/4の混合溶液で洗浄し、標題化合物 (9. 487 g)を得た。

融点: 165-168°C。

【0094】参考例36

2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸

2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸メチル (8. 322 g) のTHF (80

m1) およびメタノール (80m1) の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液 (80m1) を0℃で滴下した。反応液を室温で4時間攪拌した。反応液に1N塩酸 (90m1) を0℃で滴下した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して標題化合物の粗結晶 (7.032g) を得た。得られた粗結晶は、精製せずに次の反応に用いた。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.11 (2H, d), 3.47 (1H, t), 6.90 (1H, d), 7.09-7.24 (2H, m).

参考例37

N, N-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド
2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸 (8.56g)、ジメチルアミン塩酸塩 (4.60g)、HOBr (7.18g)、WSC (11.1g) およびトリエチルアミン (20m1) をアセトニトリル (400m1) に加えた。反応混合物を室温で43時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をIPEで洗浄し、標題化合物 (9.486g) を得た。

融点: 224-226℃。

【0095】以下の参考例38~43の化合物は、参考例37と同様の方法で合成した。

参考例38

N, N-ジエチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

融点: 155-158℃ (IPEで洗浄).

参考例39

4-フェニル-1-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-オキソキノリン-3-イル) カルボニル] ピペラジン

融点: 225-228℃ (再結晶溶媒: THF/IPE).

参考例40

2-オキソ-3-(ピロリジン-1-イル) カルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

融点: 225-228℃ (分解) (IPEで洗浄).

参考例41

2-オキソ-3-ピペリジノカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

融点: 179-183℃ (IPEで洗浄).

参考例42

2-オキソ-3-モルホリノカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

融点: 204-209℃ (IPEで洗浄).

参考例43

N-ベンジル-N-メチル-2-オキソ-1, 2, 3,

10 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド
融点: 176-179℃ (IPEで洗浄).
参考例44
3-(N, N-ジメチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド (9.486g) を1Mボラン/THF錯塩 (200m1) に加えた。反応液を45分間加熱還流後、放冷した。反応液を氷冷し水 (20m1) および6N塩酸 (50m1) を加え、室温で15時間攪拌した後、濃縮した。残さのメタノール溶液 (200m1) を6時間加熱還流後、濃縮した。残さに3N水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩基性とし酢酸エチルで抽出した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/10) で精製し、得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して標題化合物 (5.569g) を得た。

融点: 85-89℃.

【0096】以下の参考例45~50の化合物は、参考例44と同様の方法で合成した。

参考例45

3-(N, N-ジエチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

¹H-NMR δ: 1.00 (6H, t), 2.01-2.23 (1H, m), 2.26-2.62 (7H, m), 2.74-3.02 (2H, m), 3.36-3.47 (1H, m), 6.48 (1H, d), 6.59 (1H, t), 6.91-7.01 (2H, m).

30 参考例46

3-(4-フェニルピペラジン-1-イル) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

融点: 127-132℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン).

参考例47

3-(ピロリジン-1-イル) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

融点: 84-87℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン).

40 参考例48

3-ピペリジノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

融点: 65-68℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン).

参考例49

3-モルホリノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

融点: 61-65℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン).

50 参考例50

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン
¹H-NMR δ: 2.15-2.52 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.78-3.00 (2H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.50 (2H, dd), 6.46 (1H, d), 6.60 (1H, t), 6.91-7.00 (2H, m), 7.18-7.56 (5H, m).

【0097】参考例51

3-(2-ニトロベンジル)-2-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸エチル
 エタノール (100m1) に水素化ナトリウム (油性、60%、2.45g) を加えた後、3-カルボエトキシ-2-ピペリドン (10.0g) を加えた。15分間攪拌後、反応液に2-ニトロベンジルプロミド (13.2g) を室温で加えた。反応液を60℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、濃縮した。残さに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (14.6g)を得た。

融点: 137-139℃.

参考例52

3-(2-ニトロベンジル)-2-オキソ-1-プロピル-3-ピペリジンカルボン酸エチル
 3-(2-ニトロベンジル)-2-オキソ-3-ピペリジンカルボン酸エチル (11.0g) およびヨードプロパン (5.79m1) のDMF (100m1) 溶液に水素化ナトリウム (油性、60%、1.59g) を氷冷下加えた。反応液を室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルとジエチルエーテルの混合液で抽出した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4~1/2) で精製し、標題化合物 (10.6g)を得た。

油状物: ¹H-NMR δ: 0.87 (3H, t), 1.26 (3H, t), 1.35-2.23 (6H, m), 2.98-3.55 (4H, m), 3.68 (1H, d), 3.83 (1H, d), 4.03-4.35 (2H, m), 7.28-7.63 (3H, m), 7.77-7.88 (1H, m).

参考例53

2,2'-ジオキソ-1-プロピル-1',2',3',4'-テトラヒドロスピロ [ピペリジン-3,3'-キノリン]
 3-(2-ニトロベンジル)-2-オキソ-1-プロピル-3-ピペリジンカルボン酸エチル (1.00g) のエタノール溶液 (20m1) に10%パラジウム炭素 (0.2g) を加え、室温下水素圧1気圧で6時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さをトルエン (20m1) に溶かし、12時間加熱還流した。反

応液を濃縮し、得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンより再結晶し、標題化合物 (0.55g)を得た。

融点: 151-154℃.

【0098】参考例54

1-プロピル-1',2',3',4'-テトラヒドロスピロ [ピペリジン-3,3'-キノリン]
 参考例44と同様の方法で、2,2'-ジオキソ-1-プロピル-1',2',3',4'-テトラヒドロスピロ [ピペリジン-3,3'-キノリン] (1.369g) から標題化合物 (1.204g) を合成した。

融点: 85-88℃ (ヘキサンで洗浄).

参考例55

(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)メチリデンマロン酸ジメチル4-メトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (21.3g, Org. Synth., V巻、139頁、1973年記載)、マロン酸ジメチル (16.5g)、ピペリジン (2.5m1) および酢酸 (0.25m1) のメタノール (125m1) 溶液を24時間加熱還流した。反応液を濃縮後、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/2) で精製し標題化合物 (25g)を得た。

¹H-NMR δ: 3.67 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.16 (1H, dd), 7.36 (1H, d), 7.70 (1H, d), 8.14 (1H, s).

参考例56

(4-メトキシ-2-ニトロベンジル)マロン酸ジメチル

(4-メトキシ-2-ニトロフェニル)メチリデンマロン酸ジメチル (25g) のメタノール (200m1) 溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (3.36g) を加えた。反応液を室温で1時間攪拌後、反応液に1N塩酸水溶液を滴下し、中和した。反応液を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4) で精製し、標題化合物 (19g)を得た。

¹H-NMR δ: 3.44 (2H, d), 3.71 (6H, s), 3.86 (3H, s), 3.80-4.00 (1H, m), 7.08 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 7.52 (1H, d).

参考例57

7-メトキシ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸

(4-メトキシ-2-ニトロベンジル)マロン酸ジメチル (19g) のエタノール (200m1) 溶液に10%

パラジウム-炭素 (2.0 g) を加え、室温下、水素圧1気圧で24時間接触還元した。反応液を80℃でさらに24時間攪拌後、反応液から触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さをTHF (250ml) とメタノール (250ml) の混合溶媒に溶かし、氷冷下、1N水酸化ナトリウム水溶液 (126ml) を滴下した。反応液を室温で72時間攪拌後、濃縮した。残さに1N塩酸を加え酸性とし、析出した結晶をろ取した。得られた粗結晶をアセトンで洗浄し、標題化合物 (11.7g)を得た。融点: 145-146℃ (分解)。

【0099】参考例58

7-メトキシ-N, N-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド
7-メトキシ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸 (3.74g)、ジメチルアミン塩酸塩 (3.44g)、HOBr (2.85g) およびトリエチルアミン (8.5g) のアセトニトリル (400ml) 溶液にWSC (6.5g) を加えた。反応液を室温で24時間攪拌後、濃縮した。残さに酢酸エチルを加え、有機層を1N塩酸水溶液、10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶し、標題化合物 (1.63g)を得た。

融点: 209-210℃。

参考例59

3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 2 塩酸塩
7-メトキシ-N, N-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド (1.63g) のTHF (100ml) 溶液に1Mボラン-THF錯塩 (60ml) を加えた。反応液を24時間加熱還流した。反応液を濃縮後、残さに6N塩酸 (30ml) を加えて4時間加熱還流した。反応液に6N水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%炭酸カリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さを2塩酸塩とし、メタノール/IPEから再結晶し、標題化合物 (1.27g)を得た。

融点: 150-151℃。

参考例60

3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-キノリノール
3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 2 塩酸塩 (1.0g) の48%臭化水素酸溶液 (10ml) を4時間加熱還流した。反応液を10%炭酸カリウム水溶液の中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチル/ヘキサンで再結晶し、標題化合物 (0.81g)とした。標題化合物

40

50

の2塩酸塩の融点は151-152℃を示した (再結晶溶媒: メタノール/IPE)。

【0100】参考例61

7- (4-ビフェニル) メトキシ-3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩
3- (ジメチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-7-キノリノール (344mg)、4-ビフェニルメタノール (368mg) およびトリフェニルホスフィン (525mg) のTHF (20ml) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (348mg) を滴下した。反応液を室温で1時間攪拌後、1N塩酸の中に注ぎ、酢酸エチルで洗浄した。水層を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4) で精製後、塩酸塩とし、さらにエタノール/IPEから再結晶し、標題化合物 (214mg)を得た。

融点: 183-184℃。

参考例62

3- [1- (2, 4-ジクロロベンジル) インドール-3-イル] プロピオニ酸
3- (インドール-3-イル) プロピオニ酸エチル (1.8g) のDMF (20ml) とTHF (20ml) の混合溶液に氷冷下水素化ナトリウム (油性 60%、0.38g) を加えた。室温で10分間攪拌後、2, 4-ジクロロベンジルプロミド (1.8g) とヨウ化ナトリウム (0.3g) を加えた。反応液を室温で3時間攪拌後、水に注ぎ、IPEで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮した。残さをエタノール (30ml) に溶かし、水 (10ml)、水酸化ナトリウム (1g)とともに50℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、酸性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮し、残さを酢酸エチル/IPEから再結晶して標題化合物 (2.4g)を得た。

融点: 134-136℃。

【0101】参考例63

3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1- [2- (6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) アセチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

標題化合物は後述の実施例1と同様にして合成した。

展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1。

融点: 83-85℃ (再結晶溶媒: THF/ジエチルエーテル)。

参考例64

3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1- [3- (3-インドリル) アセチル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

標題化合物は後述の実施例1と同様にして合成した。

展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2/1

融点：231-237℃ (分解、再結晶溶媒：メタノール／IPE)。

参考例65

2-(4-ビフェニル)エチルチオシアナート

トリフェニルホスフィン(5g)のアセトニトリル(60ml)溶液に冰冷下、臭素(1.5ml)を滴下した。5分間搅拌後、反応液に2-(4-ビフェニル)エタノール(5g)のアセトニトリル(30ml)溶液を加えた。室温で1時間搅拌後、反応液を濃縮した。残さにジエチルエーテルを加えた。上清をとり、乾燥、濃縮後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒：IPE)し、2-(4-ビフェニル)エチルプロミド(6g)を得た。2-(4-ビフェニル)エチルプロミド(6g)をメタノール(100ml)に溶かし、チオシアン酸カリウム(4.0g)とともに70℃で48時間搅拌した。反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮し、残さを酢酸エチル／ヘキサンから再結晶し、標題化合物(4.1g)を得た。

融点：91-92℃。

【0102】参考例66

エチル 3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2-キノキサリンカルボキシレート

1, 2-フェニレンジアミン(5g)のエタノール(100ml)溶液にケトマロン酸ジエチル(8g)を加えた。反応液を50℃で14時間搅拌した。析出した結晶をろ過し、IPEで洗浄し標題化合物(8.2g)を得た。

融点：169-170℃。

参考例67

エチル 4-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2-キノキサリンカルボキシレート

エチル 3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2-キノキサリンカルボキシレート(4.4g)のDMF(20ml)溶液に冰冷下、水素化ナトリウム(60%油性、0.8g)を加えた。10分間搅拌後、反応液に臭化ベンジル(2.4g)を滴下した。反応液を室温で3時間搅拌後、水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮し、残さを酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して、標題化合物(3.6g)を得た。

融点：102-103℃。

参考例68

4-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2-キノキサリンカルボン酸

エチル 4-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2-キノキサリンカルボキシレート(3.5g)のメタノール溶液(30ml)に水(15ml)と水酸化ナトリウム(1.3g)を加えた。室温で2時間搅拌後、

反応液を濃縮した。残さに2N塩酸を加え、pH4とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮し、残さを酢酸エチル／ヘキサンから再結晶して標題化合物(2.9g)を得た。

融点：149-150℃

【0103】参考例69

1-ベンジル-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2(1H)キノキサリノン

10 4-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2-キノキサリンカルボン酸(2g)、WSC(1.4g)、HOBt(1g)のTHF(100ml)溶液にピロリジン(0.5ml)とトリエチルアミン(1ml)を加えた。18時間室温で搅拌後、反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルに溶かし、水洗乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒：酢酸エチル)し、標題化合物(2.2g)を得た。

融点：136-137℃

参考例70

1-ベンジル-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノキサリノン

20 1-ベンジル-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-2(1H)キノキサリノン(2g)のトリフルオロ酢酸(30ml)溶液に室温でトリエチルシラン(4ml)を加えた。室温で4時間搅拌後、反応液を濃縮した。残さを酢酸エチルから再結晶して、標題化合物(1.5g)を得た。

融点：162-163℃

参考例71

4-ベンジル-N, N-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2-キノキサリンカルボキサミド

30 4-ベンジル-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2-キノキサリンカルボン酸(1.5g)のTHF(30ml)、アセトニトリル(30ml)混合溶液にジメチルアミン塩酸塩(0.57g)、WSC(1.33g)、HOBt(0.86g)を加え、冰冷下トリエチルアミン(2.3ml)を滴下した。反応液を室温で15時間搅拌した後、析出した不溶物をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を1N-塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残さを酢酸エチル／ヘキサンから再結晶し標題化合物(1.47g)を得た。

融点154-155℃。

【0104】参考例72

4-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-N, N-ジメチル-3-オキソ-2-キノキサリンカルボキサミド

50 氷冷したトリフルオロ酢酸(45ml)に、4-ベンジル-N, N-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-3-オキソ-2-キノキサリンカルボキサミド(1.47g)を加え溶解した後、さらにトリエチルシラン(4.6ml)

を加えた。反応液を室温で3時間搅拌後濃縮し、残さを酢酸エチルに溶解し10%炭酸カリウム水、飽和食塩水で洗净後、乾燥し濃縮した。得られた結晶をIPEで洗净し標題化合物(1.33g)を得た。

融点152-154°C。

参考例73

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-メチルスルホニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン
3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(参考例44; 1g)のTHF(20m1)溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド(0.6g)を加えた。室温で10分間搅拌後、反応液にトリエチルアミン(2m1)を加え、さらに室温で3時間搅拌した。反応液を饱和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後減圧濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒; 酢酸エチル)し、さらにIPEから再結晶して、標題化合物(1g)を得た。

融点: 69-70°C。

参考例74

1-(メチルスルホニル)-3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン
3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(参考例47; 1.5g)、トリエチルアミン(2.9m1)のアセトニトリル(20m1)溶液に氷冷下メタンスルホニルクロライド(0.65m1)を滴下した。同温度で1時間搅拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を饱和食塩水で洗净後、乾燥し濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン-ヘキサン/酢酸エチル=7/1)で精製した。結晶をIPEで洗净し標題化合物(1.20g)を得た。

融点: 72-73°C。

【0105】参考例75

2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-3塩酸塩
4-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロ-N,N-ジメチル-3-オキソ-2-キノキサリンカルボキサミド(2g)のTHF(10m1)溶液に室温でボランジメチルスルフィド錯塩(10M THF溶液; 4m1)を加えた。室温で18時間搅拌後濃縮し、残さにメタノールを加えた。反応液に6N塩酸(10m1)を加え、60°Cで6時間搅拌した。反応液を濃縮し、残さを2N水酸化ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後濃縮した。残さをピリジン(6m1)と無水酢酸(1m1)に溶かし、18時間室温で放置した後、濃縮した。残さをトルエンで2回共沸後、THF(10m1)に溶かした。反応液に室温でボランジメチルスルフィド錯塩(10M THF溶液; 4m1)を加えた。室温で18時間搅拌後濃縮し、残さに

メタノールを加えた。反応液に6N塩酸(10m1)を加え、60°Cで6時間搅拌した。反応液を濃縮し、残さを2N水酸化ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。残さをエタノールに溶かし、過剰の4N塩酸/酢酸エチルを加えて、塩酸塩とした後濃縮した。残さをエタノール/エーテルから再結晶して、標題化合物(0.3g)を得た。

メタノールを加えた。反応液に6N塩酸(10m1)を加え、60°Cで6時間搅拌した。反応液を濃縮し、残さを2N水酸化ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。残さをエタノールに溶かし、過剰の4N塩酸/酢酸エチルを加えて、塩酸塩とした後濃縮した。残さをエタノール/エーテルから再結晶して、標題化合物(0.3g)を得た。

融点: 130-135°C。

【0106】参考例76
2-(5-メトキシ-2-ニトロベンジリデン)マロン酸ジエチル

参考例55と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.09(3H, t), 1.36(3H, t), 3.88(3H, s), 4.11(2H, q), 4.35(2H, q), 6.88(1H, d), 6.98(1H, d), 8.22(1H, s), 8.24(1H, d).

参考例77

2-(5-メトキシ-2-ニトロベンジル)マロン酸ジエチル

参考例56と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.22(6H, t), 3.54(2H, d), 3.87(3H, s), 3.89(1H, t), 4.17(4H, q), 6.80-6.92(2H, m), 8.08-8.20(1H, m).

参考例78

6-メトキシ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリノカルボン酸エチル

参考例35と同様の方法で合成した。

融点: 158-165°C(再結晶溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン)。

【0107】参考例79

6-メトキシ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリノカルボン酸

参考例36と同様の方法で合成した。

融点: 141-142°C(分解)(洗净溶媒: IPE)。

参考例80

N,N-ジメチル-6-メトキシ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

参考例30と同様の方法で合成した。

融点: 248-250°C(洗净溶媒: エタノール/IPE)。

参考例81

N,N-ジベンジル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

参考例30と同様の方法で合成した。

融点: 207-208°C(再結晶溶媒: IPE)。

【0108】参考例82

3-(R,S)-(N,N-ジベンジルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

参考例32と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.13-2.43(4H, m), 2.89-2.74(2H, m), 3.36-3.48(1H, m), 3.46(2H, d), 3.67(2H, d), 6.34-6.43(1H, m), 6.57(1H, ddd), 6.86-7.00(2H, m), 7.25-7.43(10, m).

参考例83

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

参考例32と同様の方法で合成した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.02-2.56(4H, m), 2.24(6H, s), 2.76-3.02(2H, m), 3.30-3.42(1H, m), 3.72(3H, s), 6.42-6.50(1H, m), 6.54-6.66(2H, m).

参考例84

2-[5-クロロ-2-ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジエチル

5-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒド(9.99g)、マロン酸ジエチル(8.64g)の無水酢酸(18ml)溶液に炭酸水素カリウム(8.12g)を加え、110°Cで2時間搅拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/10)で精製し、標題化合物(15.10g)を得た。

¹H-NMR δ : 1.10(3H, t), 1.36(3H, t), 4.15(2H, q), 4.44(2H, q), 7.42(1H, d), 7.52(1H, d), 8.11(1H, s), 8.18(1H, d).

【0109】参考例85

6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル

2-[5-クロロ-2-ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジエチル(15.10g)のエタノール溶液(100ml)に0°Cで水素化ホウ素ナトリウム(1.92g)を加えた。反応液を0°Cで20分間搅拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さの酢酸溶液(150ml)に鉄(9.90g)を加え、30分間加熱還流した。不溶物をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をIPEで洗浄し、標題化合物(7.278g)を得た。

融点: 173-175°C.

参考例86

6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸

6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル(7.278g)のTHF(90ml)およびメタノール(60ml)の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(30ml)を0°Cで滴下した。反応液を室温で18時間搅拌した。反応液に1N塩酸(30ml)を0°Cで滴下した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物(6.06g)を得た。

融点: 134-137°C (分解).

【0110】参考例87

6-クロロ-N,N-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒド

ロ-3-キノリンカルボキサミド

6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸(3.00g)、ジメチルアミン塩酸塩(1.332g)、HOBt(2.042g)、WSC(3.093g)およびトリエチルアミン(4.5ml)をアセトニトリル(150ml)に加えた。反応混合物を室温で18時間搅拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、析出した沈殿をろ取し、水およびIPEで洗浄し、標題化合物(1.276g)を得た。

融点: 302-305°C.

参考例88

6-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

6-クロロ-N,N-ジメチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド(2.135g)のTHF懸濁液(300ml)に1Mボラン/THF錯塩(33ml)を加えた。反応液を6時間加熱還流後、放冷した。反応液を氷冷し水(5ml)および6N塩酸(30ml)を加え、室温で15時間搅拌した後、濃縮した。残さのメタノール溶液(50ml)を24時間加熱還流後、濃縮した。残さに3N水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩基性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/4)で精製し、得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して標題化合物(1.432g)を得た。

融点: 94-96°C.

【0111】参考例89

2-[4-クロロ-2-ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジエチル

4-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒド(20.35g)、マロン酸ジエチル(17.60g)の無水酢酸溶液(36ml)に炭酸水素カリウム(16.57g)を加え、110°Cで4時間搅拌した。反応液を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1/4)で精製し、標題化合物(34.92g)を得た。

¹H-NMR δ : 1.10(3H, t), 1.36(3H, t), 4.12(2H, q), 4.35(2H, q), 7.40(1H, d), 7.62(1H, dd), 8.09(1H, s), 8.21(1H, d).

参考例90

7-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル

2-[4-クロロ-2-ニトロフェニル)メチリデン]マロン酸ジエチル(34.92g)のエタノール溶液(200ml)に0°Cで水素化ホウ素ナトリウム(2.082g)を加えた。反応液を0°Cで1時間搅拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さの酢酸溶液(300ml)に鉄(26.70g)を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、酢酸エチル(300ml)を反応液に加え析出した不溶物をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに水を加え

酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を I P E で洗浄し、標題化合物(14.50g)を得た。

融点 : 183-185°C.

【0112】参考例 9 1

7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンカルボン酸
7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンカルボン酸エチル(14.39g)のTHF(180ml)およびメタノール(120ml)の混合溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(60ml)を0°Cで滴下した。反応液を室温で24時間搅拌した。反応液に1N塩酸(70ml)を0°Cで滴下した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。得られた粗結晶を I P E で洗浄し、標題化合物(12.15g)を得た。

融点 : 187-189°C.

参考例 9 2

7-クロロ-N, N-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド
7-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンカルボン酸(11.282g)、ジメチルアミン塩酸塩(4.936g)、HOBT(7.694g)、WSC(10.63g)およびトリエチルアミン(17ml)をアセトニトリル(100ml)およびTHF(100ml)の混合溶液に加えた。反応混合物を室温で18時間搅拌した。反応液に水を加え、析出した沈殿をろ取し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物(9.529g)を得た。

融点 : 281-283°C.

【0113】参考例 9 3

7-クロロ-3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
7-クロロ-N, N-ジメチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド(5.055g)のTHF懸濁液(180ml)に1Mボラン/THF錯塩(80ml)を加えた。反応液を2時間加熱還流後、放冷した。反応液を氷冷し水(5ml)および6N塩酸(50ml)を加え、室温で1時間搅拌した後、濃縮した。残さのメタノール溶液(100ml)を75分間加熱還流後、濃縮した。残さに3N水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩基性とし酢酸エチルで抽出した。残さをアルミニカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4)で精製し、得られた粗結晶をヘキサンで洗浄して標題化合物(3.991g)を得た。

融点 : 107-110°C.

参考例 9 4

(S)-(+)3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(4.2g)と(-)-4-(2, 4-ジクロロフェニル)-5, 5-ジメチル-2-ヒドロキシ-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド((-)-2, 4-C12-CPA; 6.87g)をTHF(80ml)、エ

タノール(16ml)に溶解し、室温で一夜搅拌した。析出した白色結晶をろ過・乾燥し、(+)-3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンの(-)-2, 4-C12-CPA塩(3.92g)を得た。HPLC分析の結果、光学純度は94%deであった。同様にして3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン1.0g(5.3mmol)から同様の操作を行い、92%deの塩(0.91g)を得た。上記塩(4.83g)をイソプロピルアルコール(60ml)、エタノール(45ml)より再結晶し、98%deの塩(4.11g)を得た。この結晶を水(35ml)、4N-水酸化ナトリウム溶液(4.5ml)中で室温下6時間搅拌した後濾過し、水洗した。乾燥して標題化合物(1.41g)を得た。絶対構造は上記塩のX線結晶解析により決定した。

光学純度 : 99%ee

融点 : 114°C

比旋光度 : $[\alpha]^{20}_{D} = + 60.19^{\circ}$ (c=0.5; メタノール).

【0114】参考例 9 5

(R)-(-)-3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(10.3g)をTHF(100ml)に溶解し、50°Cに加熱搅拌しながら(+)-4-(2, 4-ジクロロフェニル)-5, 5-ジメチル-2-ヒドロキシ-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド ((+)-2, 4-C12-CPA; 16.8g)をTHF(100ml)、エタノール(40ml)の混合溶液を加え、室温まで冷却した。3日間搅拌した後析出した白色結晶をろ過・乾燥し、(-)-3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンと(+)-2, 4-C12-CPAの塩(9.31g)を得た。HPLC分析の結果、光学純度は92%deであった。上記塩(9.31g)をイソプロピルアルコール/エタノール(55/45)より再結晶し、97%deの塩(7.25g)を得た。この結晶を水(60ml)と4N-水酸化ナトリウム溶液(7ml)およびエーテル(30ml)中で室温下1時間搅拌した。エーテル層を分取し、水層を酢酸エチル30mlで抽出した。有機層をあわせて水洗し、乾燥後濃縮した。残さをヘキサンで洗浄し、白色針状結晶を2.3g得た。

光学純度 : >99%ee

融点 : 113-114°C

比旋光度 : $[\alpha]^{20}_{D} = -61.2^{\circ}$ (c=0.5; メタノール).

参考例 9 6

3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
3-(R, S)-(N, N-ジベンジルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(1.5g)のメタノール(30ml)溶液に10%パラジウム-炭素(150mg)と濃塩酸(2ml)を加え、室温、水素4気圧下で2時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残さのメタノール(15ml)溶液に10%パ

ラジウム-炭素(150mg)統いて、ギ酸アンモニウム(300mg)の水溶液(3ml)を加え、2時間加熱還流した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さをTHFに溶解し乾燥後、濃縮した。残さをTHF(14ml)溶液にトリエチルアミン(0.9ml)を加え、統いて氷冷下クロロギ酸ベンジル(0.5ml)を滴下した。同温度で1時間搅拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗净後、乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラム(展開溶媒；酢酸エチル)で精製した。析出した結晶をヘキサンで洗净し、標題化合物(825mg)を得た。

融点：115～116℃。

【0115】参考例97

1-[3-(4-ビフェニリル)メチル-3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン3-(4-ビフェニリル)プロピオニ酸(183mg)のTHF(3ml)溶液に氷冷下オギザリルクロリド(0.088ml)を滴下し、室温で1時間搅拌後、濃縮した。残さをTHF(2ml)に溶解し、3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(200mg)、トリエチルアミン(0.14ml)のTHF(3ml)溶液に、氷冷下滴下した。同温度で1時間搅拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗净後、乾燥し濃縮した。残さをシリカゲルカラム(展開溶媒；酢酸エチル/ヘキサン=1/1)で精製し標題化合物(310mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.11-2.35(2H, m), 2.69-3.07(6H, m), 3.09-3.29(1H, m), 3.49-3.65(1H, m), 3.78-3.88(1H, Br), 5.05-5.22(1H, m), 5.09(2H, s), 7.00-7.60(18H, m).

【0116】参考例98

2-(2,4-ジニトロベンジリデン)マロン酸ジエチル2,4-ジニトロベンズアルデヒド(25g)、マロン酸ジエチル(20.3g)炭酸水素カリウム(19.1g)、無水酢酸(50ml)の混合物を窒素気流下、110℃で1時間搅拌した。反応液を放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗净後、乾燥し、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン/酢酸エチル=4:1)で精製し、標題化合物(24g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.11(3H, t), 1.37(3H, t), 4.12(2H, q), 4.37(2H, q), 7.67(1H, d), 8.15(1H, s), 8.49(1H, d), 9.05(1H, d).

参考例99

2-(2,4-ジニトロベンジル)マロン酸ジエチル

2-(2,4-ジニトロベンジリデン)マロン酸ジエチル(23g)のエタノール溶液(460ml)に-10℃以下で水素化ホウ素ナトリウム(1.65g)を加え、氷冷下、30分間搅拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え酸性とした後、濃縮した。残さに1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗净後、乾燥し、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン/酢酸エチル=4:1)で精製し、標題化合物(13.9g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.24(6H, t), 3.61(2H, d), 3.86(1H, d), 4.04-4.36(4H, q), 7.70(1H, d), 8.38(1H, dd), 8.86(1H, d).

【0117】参考例100

7-アミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル2-(2,4-ジニトロベンジル)マロン酸ジエチル(13g)をエタノール(130ml)とTHF(130ml)の混合溶液に、10%パラジウム炭素(700mg)を加えた。反応液を水素圧、4～5気圧で、室温下、4時間搅拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮した。残さにエタノール(130ml)を加え、12時間加熱還流後、濃縮した。析出した結晶を、IPEで洗净し、標題化合物(7.4g)を得た。エタノール/IPEから再結晶した結晶は、下記の融点を示した。

融点：182～184℃。

参考例101

7-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル7-アミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル(2.0g)のTHF懸濁液(40ml)に炭酸ナトリウム(4.5g)の水溶液(40ml)を加え氷冷し、クロロギ酸ベンジル(1.8ml)を滴下した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗净し、乾燥後濃縮した。析出した結晶をヘキサンで洗净し、標題化合物(3.07g)を得た。

融点：187～189℃。

【0118】参考例102

7-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸7-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸エチル(7.8g)のTHF(80ml)とメタノール(80ml)の混合溶液に10℃以下で1N水酸化ナトリウム水溶液(32ml)を加えた。反応液を室温で4時間搅拌後、10℃以下で1N塩酸(35ml)を加えた。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗净し乾燥後濃縮し、標題化合物(7.20g)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.88-3.20(2H, m), 3.34-3.52(1H, m), 5.07(2H, s), 6.78-7.60(9H, m), 9.28(1H, br. s).

参考例103

N,N-ジメチル-7-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド7-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボン酸(7.0g)をアセトニトリル(80ml)とTIF(80ml)の混合液に溶解し、塩酸ジメチルアミン(2.52g)、WSC(5.92g)、HOBt(3.15g)およびトリエチルアミン(18ml)を、室温下加えた。反応液を室温下10時間搅拌後、水を加え、酢酸エチルとTIFの混合液で抽出した。有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗净後乾燥し濃縮し

た。析出した結晶をIPEで洗浄し、標題化合物(5.88g)を得た。

融点：218～228℃(分解)。

【0119】参考例104

N,N-ジメチル-7-アミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド

N,N-ジメチル-7-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド(820mg)のメタノール(8ml)とTHF(8ml)の懸濁液に10%パラジウム-炭素(100mg)を加えた。反応液を1気圧の水素下、室温で4時間攪拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮した。析出した結晶を、IPEとTHFの混合液で洗浄し、標題化合物(480mg)を得た。

融点：219～223℃。

参考例105

7-アミノ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

N,N-ジメチル-7-アミノ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-キノリンカルボキサミド(450mg)をTHF(15ml)懸濁液に氷冷下、ボラン-THF錯塩のTHF溶液(1M, 12ml)を加えた。反応液を1時間加熱還流後、反応液に氷冷下、水(2ml)を加え、濃縮した。残さをメタノール(12ml)に溶かし、6N塩酸(4ml)を加え3時間加熱還流した。冷却後、反応液を塩基性としTHFと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール=20:1)で精製し、標題化合物(380mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 2.00-2.46(4H, m), 2.25(6H, s), 2.66-2.84(1H, m), 2.95(1H, dd), 3.20-3.60(4H, m), 5.86(1H, d), 6.01(1H, dd), 6.75(1H, d).

【0120】参考例106

7-アセチルアミノ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

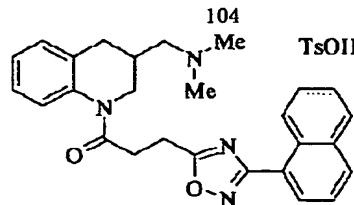
7-アミノ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(300mg)のピリジン(3ml)溶液に、氷冷下、無水酢酸(150mg)のTHF溶液(1ml)を滴下し、30分間攪拌した。反応液を濃縮後、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル～酢酸エチル/メタノール=20:1)で精製し、得られた結晶をIPEで洗浄し、標題化合物(275mg)を得た。

融点：118～123℃。

【0121】実施例1

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-[3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化78】



3-[3-(1-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロピオニ酸(参考例14の化合物, 38.1.4mg)のTHF(10ml)溶液にDMF(2滴)を加え、さらにオキサリルクロリド(0.22ml)を0℃で滴下した。反応液を室温で1時間攪拌後濃縮した。残さをアセトニトリル(10ml)に溶かし3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(190.3mg)とトリエチルアミン(0.21ml)のアセトニトリル(10ml)溶液に0℃で滴下した。室温で1時間攪拌後、反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製し、さらにp-トルエンスルホン酸塩とし、THF/ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物(578.3mg)を得た。

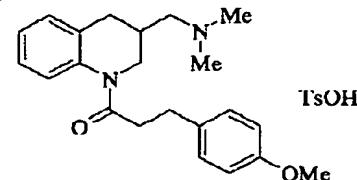
融点：159-161℃。

【0122】以下の実施例2～68の化合物は、各実施例に記載した展開溶媒を用いて、実施例1と同様に行い合成した。

実施例2

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(4-メトキシフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化79】

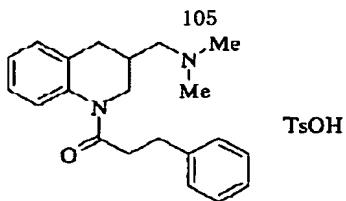


40 展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=4/1
融点：122-123℃(再結晶溶媒：酢酸エチル/ジエチルエーテル)。

【0123】実施例3

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-(3-フェニルプロパノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化80】

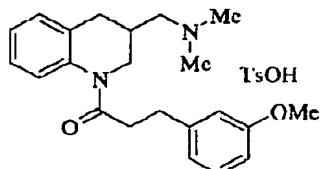


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1
融点：180-181℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0124】実施例4

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(3-メトキシフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化81】

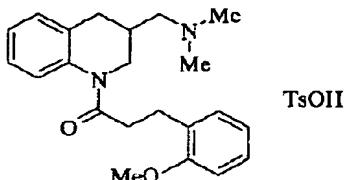


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1
融点：128-129℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0125】実施例5

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(2-メトキシフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化82】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1
融点：140-140.5℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0126】実施例6

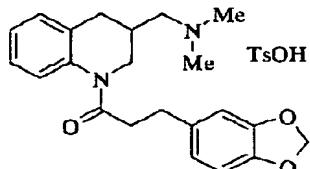
1-[3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化83】

10 【0127】実施例7

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化84】



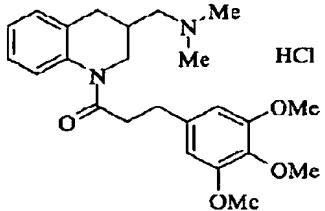
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1
融点：143-144℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0128】実施例8

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化85】

30



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1

非晶状粉末

¹H-NMR δ: 2.05-2.3 (4H, m), 2.20 (6H, s), 2.65-3.0 (5H, m), 3.22-3.33 (1H, m), 3.78 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.95-4.05 (1H, m), 6.33 (2H, br), 7.05-7.22 (4H, m).

IR (KBr) : 1647, 1590, 1508, 1493, 1460, 1422, 1399, 1240, 1127, 1005, 766 cm⁻¹.

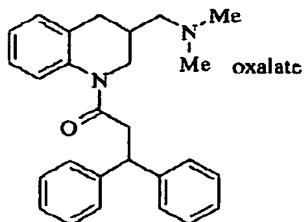
【0129】実施例9

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-(3,3-ジフェニルプロパノイル)-1,2,3,4-テトラ

50

ヒドロキノリン シュウ酸塩

【化86】



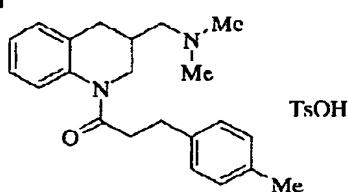
展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1

融点: 81-82°C (再結晶溶媒: THF/ジエチルエーテル)。

【0130】実施例10

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(4-メチルフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化87】



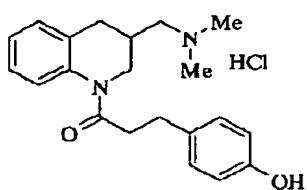
展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=2/1

融点: 159-160°C (再結晶溶媒: THF/ジエチルエーテル)。

【0131】実施例11

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化88】



展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル/(メタノール)=3/2/1(1%)

非晶状粉末

40

¹H-NMR δ: 2.22 (6H, s), 2.0-2.4 (4H, m), 2.7-3.0 (5H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 6.69 (2H, d), 6.85-7.05 (6H, m).

IR (KBr): 1732, 1638, 1613, 1514, 1493, 1458, 1439, 1406, 1227, 1173, 833, 762 cm⁻¹.

【0132】実施例12

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-

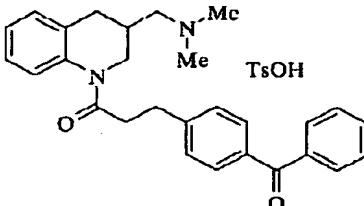
10 展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=5/1

融点: 188-190°C (再結晶溶媒: THF/ジエチルエーテル)。

【0133】実施例13

1-[3-(4-ベンゾイルフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化90】



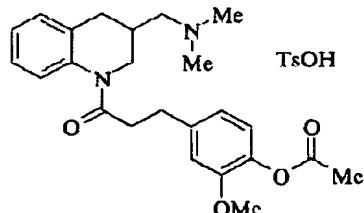
展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1

融点: 145-150°C (再結晶溶媒: THF/ジエチルエーテル)。

【0134】実施例14

3-[3-(4-アセトキシ-3-メトキシフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化91】



展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1

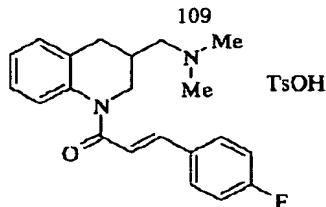
融点: 200-204°C (再結晶溶媒: THF/ジエチルエーテル)。

【0135】実施例15

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(4-フルオロフェニル)プロペノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化92】

50

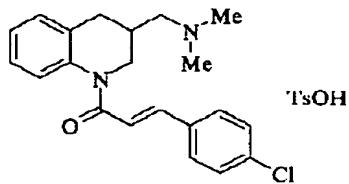


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～3／1
融点：171～172℃（再結晶溶媒：酢酸エチル／ジエチルエーテル）。

【0136】実施例16

1-[(E) -3- (4-クロロフェニル) プロペノイル] -3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化93】

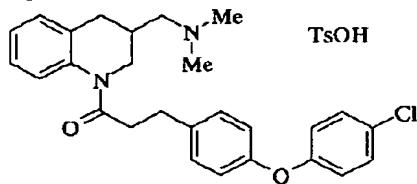


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1
融点：165～166℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0137】実施例17

1-[3- [4- (4-クロロフェノキシ) フェニル] プロパノイル] -3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化94】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1
融点：167～168℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0138】実施例18

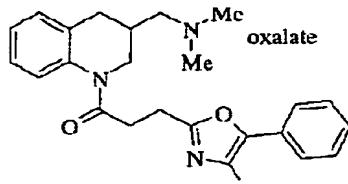
3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1- [(E) -3- (3, 4-メチレンジオキシフェニル) プロペノイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化95】

10 109 【0139】実施例19

3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1- [(3- (4-メチル-5-フェニルオキソール-2-イル) プロパノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化96】

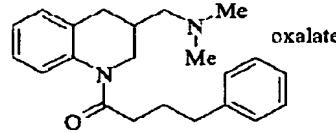


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～2／1
融点：129～130℃（再結晶溶媒：酢酸エチル／ジエチルエーテル）。

【0140】実施例20

3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1- (4-フェニルブタノイル) -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化97】

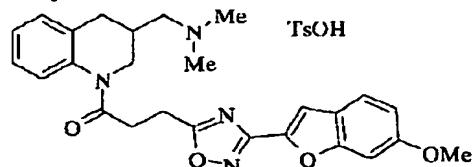


展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1
融点：60～62℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0141】実施例21

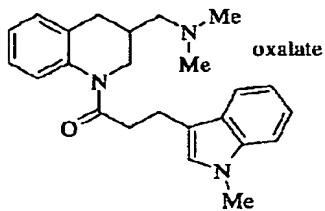
1- [3- [3- (6-メトキシ-2-ベンゾフラニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロパノイル] -3- (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化98】



113

【化105】



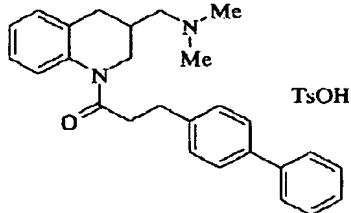
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～2／1

融点：128～129℃（再結晶溶媒：THF／酢酸エチル）。

【0149】実施例29

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化106】



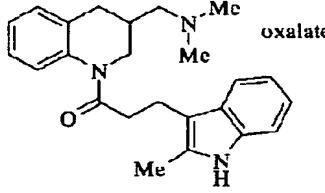
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～4／1

融点：111～112℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0150】実施例30

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(2-メチルインドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化107】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～2／1

融点：90～94℃（再結晶溶媒：メタノール／ジエチルエーテル）。

【0151】実施例31

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(2-エトキシカルボニル-5-メトキシインドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化108】

10

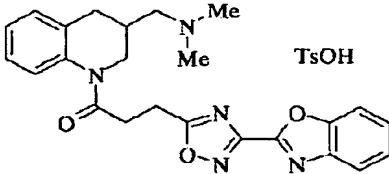
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／1

融点：154～158℃（再結晶溶媒：アセトニトリル／THF／ジエチルエーテル）。

【0152】実施例32

1-[3-[3-(2-ベンズオキサゾリル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化109】



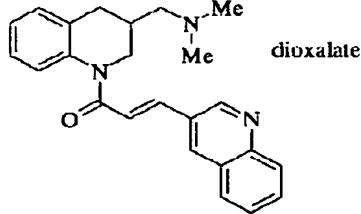
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～3／1

融点：109～111℃（再結晶溶媒：エタノール／THF／ジエチルエーテル）。

【0153】実施例33

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(E)-(3-キノリニル)プロペノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 2 シュウ酸塩

【化110】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～3／1

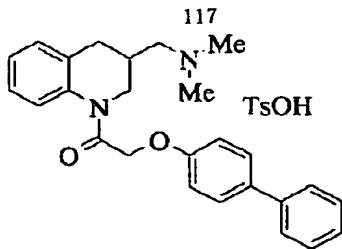
非晶状粉末

IR (KBr) : 1719, 1701, 1597, 1493, 1400, 1203, 1111, 966, 764, 721, 588 cm⁻¹.

【0154】実施例34

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(3-キノリニル)プロペノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 2 シュウ酸塩

【化111】



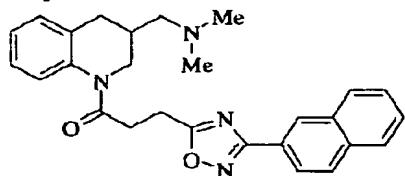
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1

融点：151～152℃（再結晶溶媒：エタノール／ジエチルエーテル）。

【0161】実施例41

3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-[3-(2-ナフチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化118】



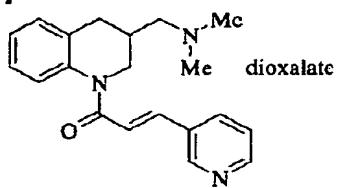
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1

融点：94～95℃（再結晶溶媒：ジエチルエーテル）。

【0162】実施例42

3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[(E)-3-(3-ピリジル)プロペノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 2-シュウ酸塩

【化119】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1

融点：155～157℃（再結晶溶媒：メタノール／酢酸エチル／ジエチルエーテル）。

【0163】実施例43

3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-[N-(3-メトキシフェニル)-N-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

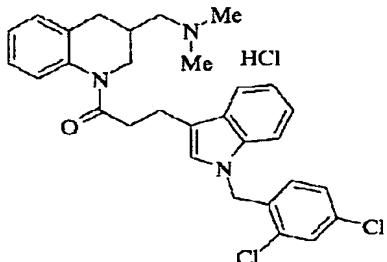
【化120】

10 118
IR (KBr) : 1649, 1601, 1491, 1402, 1343, 1159, 1092, 1038, 947, 814, 766, 693, 656, 575, 548 cm⁻¹.

【0164】実施例44

1-[(3-[(1-(2,4-dicyanophenyl)propanoyl)-3-(2-naphthyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]propanoyl)-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化121】



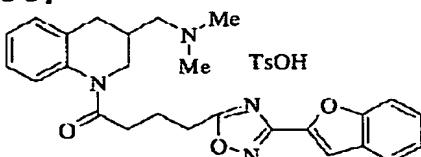
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1～3／1
30 非晶状粉末

IR (KBr) : 1647, 1584, 1491, 1466, 1387, 1196, 1181, 1100, 1049, 1013, 959, 833, 743 cm⁻¹.

【0165】実施例45

1-[(4-[(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ブタノイル)-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化122】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1

融点：131～132℃（再結晶溶媒：ジエチルエーテル）。

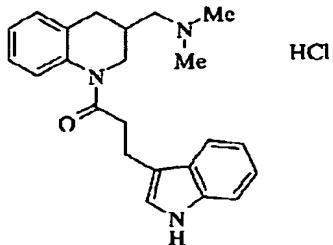
【0166】実施例46

50 3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-[

119

(3-インドリル) プロパノイル] -1, 2, 3, 4-
テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化123】



展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1

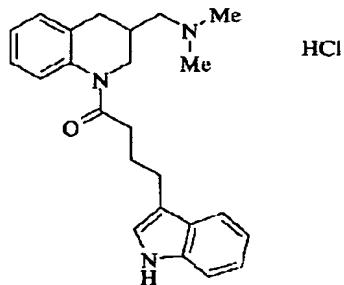
非晶状粉末

¹H-NMR δ: 1. 94-2. 32 (3H, m),
2. 19 (6H, s), 2. 60-3. 34 (7H,
m), 3. 90-4. 07 (1H, m), 6. 92
-7. 21 (7H, m), 7. 33 (1H, d),
7. 42-7. 53 (1H, m), 7. 99 (1H,
br).

【0167】実施例47

3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[4-(3-インドリル)ブタノイル]-1, 2, 3, 4-テ
トラヒドロキノリン 塩酸塩

【化124】



展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1~2/1

非晶状粉末

IR (KBr): 3241, 2938, 2676, 1647, 1491, 1458, 1397, 747 cm⁻¹.

【0168】実施例48

1-(6-シアノ-6-ジフェニルヘキサノイル)-3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2,
3, 4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化125】

20

展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1

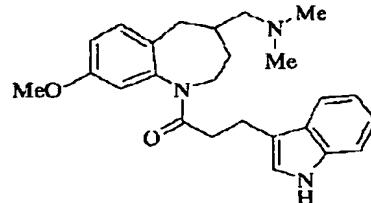
非晶状粉末

IR (KBr): 3036, 2938, 2868, 1655, 1491, 1395, 1192, 1179, 758, 700 cm⁻¹.

【0169】実施例49

4-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-8-メトキ
シ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズ
アゼピン

【化126】

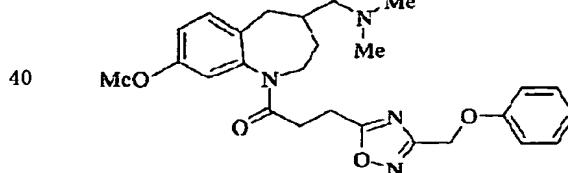


展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1
30 融点: 167-168°C (再結晶溶媒: 酢酸エチル/ジ
エチルエーテル).

【0170】実施例50

4-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-8-メトキ
シ-1-[3-[3-(フェノキシメチル)-1, 2, 4
-オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル]-2,
3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

【化127】



展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1~1/1
油状物

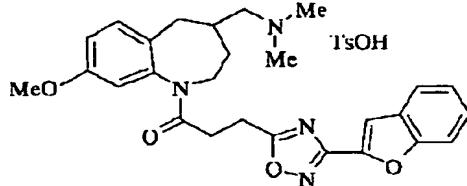
IR (KBr): 1655, 1611, 1599, 1580, 1443, 1406, 1360, 1346, 1292, 1230, 1217, 1163, 1038, 858, 845, 826, 756, 693 cm⁻¹.

50 【0171】実施例51

121

1 - [3 - [3 - (2 - ベンゾフラニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル] - 4 - (N, N - デジメチルアミノ) メチル - 8 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン p - トルエンスルホン酸塩

【化 128】



展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 1/1

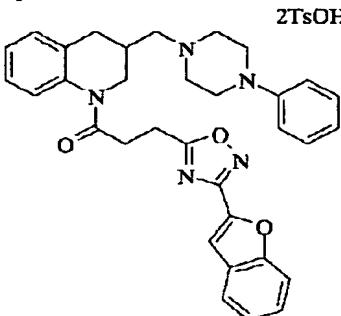
融点: 182 ~ 184°C (再結晶溶媒: エタノール/THF/ジエチルエーテル) .

【0172】実施例 52

1 - [3 - [3 - (2 - ベンゾフラニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル] - 3 - (N, N - デジエチルアミノ) メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン

10 【化 131】

20



展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 4/1

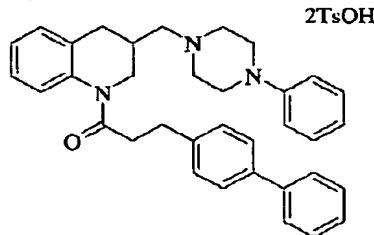
融点: 83 ~ 85°C (再結晶溶媒: THF/ジエチルエーテル) .

【0175】実施例 55

1 - [3 - (4 - ビフェニル) プロパノイル] - 3 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン 2 p - トルエンスルホン酸塩

【化 132】

30



展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 ~ 5/1

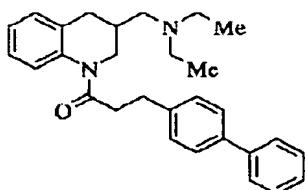
融点: 176 ~ 179°C (再結晶溶媒: THF/ジエチルエーテル) .

【0176】実施例 56

1 - [3 - [3 - (2 - ベンゾフラニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル] - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化 133】

40



展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1

油状物

¹H-NMR δ : 0. 97 (6H, t), 2. 1 - 2. 6 (8H, m), 2. 92 (1H, dd), 3. 0 - 3. 5 (5H, m), 3. 95 - 4. 15 (1H, m), 7. 05 - 7. 5 (7H, m), 7. 61 (1H, d), 7. 67 (1H, d) .

【0173】実施例 53

1 - [3 - (4 - ビフェニル) プロパノイル] - 3 - (N, N - デジエチルアミノ) メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン

【化 130】

¹H-NMR δ : 0. 97 (6H, t), 2. 1 - 2. 6 (8H, m), 2. 47 (4H, q), 2. 92 (1H, dd), 3. 0 - 3. 5 (5H, m), 50

122

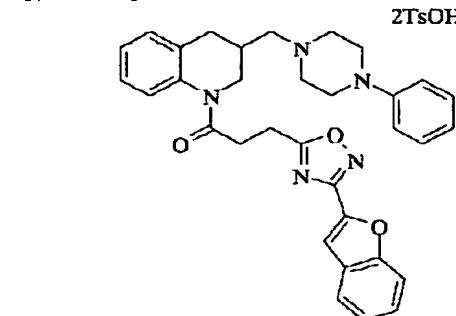
3. 95 - 4. 15 (1H, m), 7. 05 - 7. 5 (7H, m), 7. 61 (1H, d), 7. 67 (1H, d) .

【0174】実施例 54

1 - [3 - [3 - (2 - ベンゾフラニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル] - 3 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン 2 p - トルエンスルホン酸塩

10 【化 131】

20



展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1 ~ 4/1

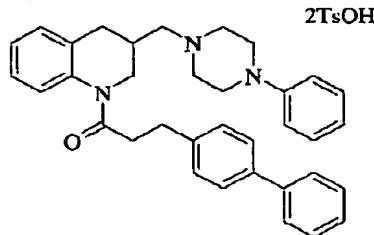
融点: 83 ~ 85°C (再結晶溶媒: THF/ジエチルエーテル) .

【0175】実施例 55

1 - [3 - (4 - ビフェニル) プロパノイル] - 3 - (4 - フェニルピペラジン - 1 - イル) メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン 2 p - トルエンスルホン酸塩

【化 132】

30



展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 ~ 5/1

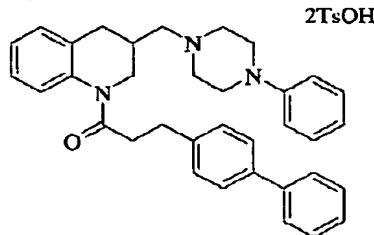
融点: 176 ~ 179°C (再結晶溶媒: THF/ジエチルエーテル) .

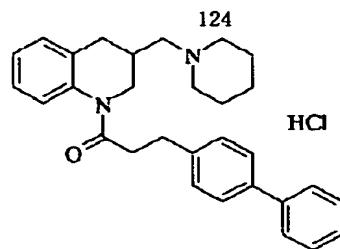
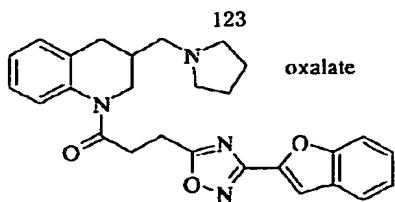
【0176】実施例 56

1 - [3 - [3 - (2 - ベンゾフラニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロパノイル] - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化 133】

40





原料化合物：参考例10の化合物および参考例47の化合物

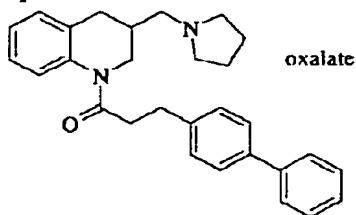
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～4／1

融点：190～192℃（再結晶溶媒：THF／エタノール／ジエチルエーテル）。

【0177】実施例57

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化134】



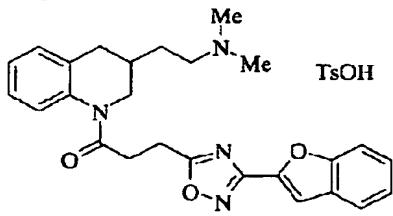
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝6／1

融点：156～158℃（再結晶溶媒：THF／ジエチルエーテル）。

【0178】実施例58

1-[3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル]-3-[2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化135】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1：1

融点：133～135℃（再結晶溶媒：エタノール／IPE）。

【0179】実施例59

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-3-ピペリジノメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化136】

展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1：1

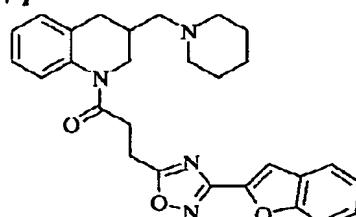
非晶状粉末

¹H-NMR δ: 1. 1-1. 8 (6H, m), 1. 9-2. 5 (7H, m), 2. 6-3. 0 (6H, m), 3. 1-3. 4 (1H, m), 3. 8-4. 0 (1H, m), 7. 05-7. 6 (13H, m).

【0180】実施例60

1-[3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-ピペリジノメチルキノリン

【化137】



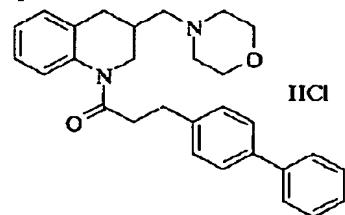
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2：1

融点：124～128℃（再結晶溶媒：酢酸エチル／ヘキサン）。

【0181】実施例61

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-3-モルホリノメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化138】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1：1

非晶状粉末

¹H-NMR δ: 2. 1-2. 5 (8H, m), 2. 6-3. 4 (5H, m), 3. 2-3. 6 (1H, m), 3. 5-3. 9 (4H, m), 3. 8-4. 1 (1H, m), 7. 05-7. 6 (13H, m).

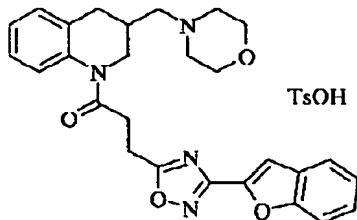
【0182】実施例62

1-[3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル]-3-

125

モルホリノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化139】



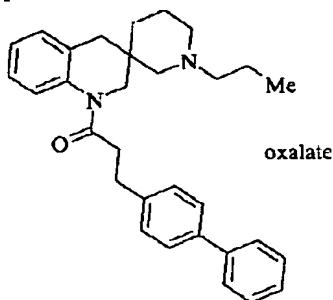
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1:1

融点：189-194℃ (再結晶溶媒：メタノール) .

【0183】実施例63

1'-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1-プロピルスピロ[ピペリジン-3, 3'-キノリン] シュウ酸塩

【化140】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=4:1

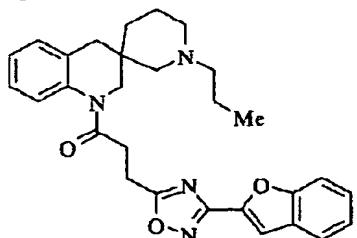
非晶状粉末

IR (KBr) : 3027, 2969, 2940, 2878, 1655, 1491, 1397, 762, 700 cm⁻¹.

【0184】実施例64

1'-[3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル]-1', 2', 3', 4'-テトラヒドロ-1-プロピルスピロ[ピペリジン-3, 3'-キノリン]

【化141】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=2:1

融点：133-135℃ (再結晶溶媒：酢酸エチル／ヘキサン) .

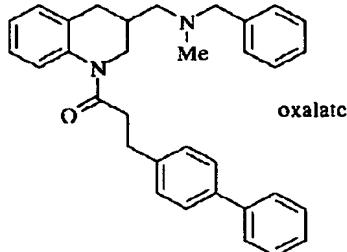
【0185】実施例65

(64)

126

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化142】



展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=4:1

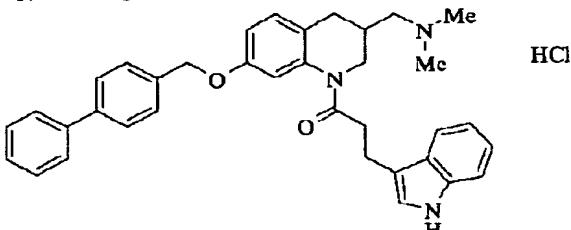
非晶状粉末

IR (KBr) : 3027, 1721, 1655, 1491, 1385, 1196, 924, 829, 760, 700 cm⁻¹.

【0186】実施例66

7-(4-ビフェニル)メトキシ-3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(3-インドリル)プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化143】



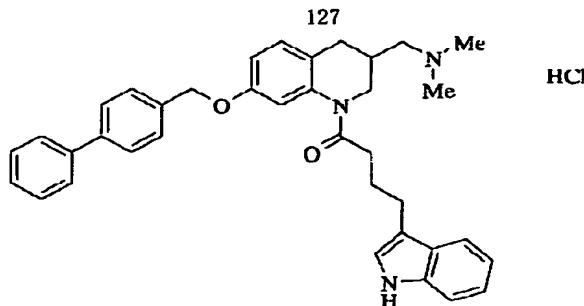
非晶状粉末

¹H-NMR δ : 1. 85-2. 20 (4H, m), 2. 17 (6H, s), 2. 50-2. 95 (3H, m), 3. 05-3. 30 (3H, m), 3. 90-4. 05 (1H, m), 4. 99 (2H, s), 6. 74 (1H, dd), 6. 84-7. 18 (5H, m), 7. 22-7. 64 (11H, m), 8. 16 (1H, br).

【0187】実施例67

7-(4-ビフェニル)メトキシ-3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[4-(3-インドリル)ブチリル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化144】



非晶状粉末

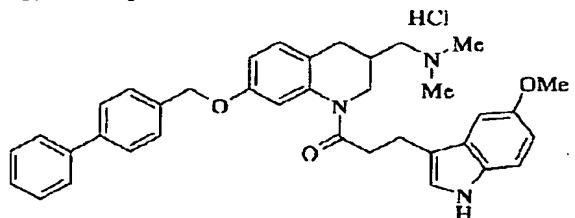
10

¹H-NMR δ : 1. 80-2. 20 (6H, m), 2. 15 (6H, s), 2. 50-2. 95 (3H, m), 3. 05-3. 30 (3H, m), 3. 90-4. 05 (1H, m), 4. 99 (2H, s), 6. 70-7. 18 (6H, m), 7. 22-7. 64 (11H, m), 8. 20 (1H, b r).

【0188】実施例68

7-(4-ビフェニル)メトキシ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(5-メトキシインドール-3-イル)プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化145】



非晶状粉末

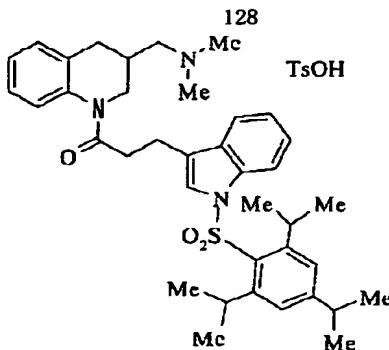
30

¹H-NMR δ : 1. 80-2. 20 (4H, m), 2. 16 (6H, s), 2. 50-2. 95 (3H, m), 3. 05-3. 30 (3H, m), 3. 75 (3H, s), 3. 90-4. 05 (1H, m), 4. 97 (2H, s), 6. 70-7. 64 (17H, m), 8. 26 (1H, b r).

【0189】実施例69

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-[1-(2, 4, 6-トリイソプロピルフェニルスルホニル)インドール-3-イル]プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化146】



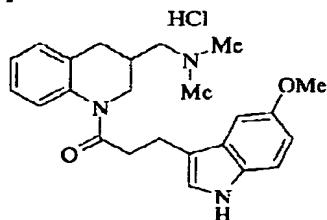
3-[1-(2, 4, 6-トリイソプロピルフェニルスルホニル)インドール-3-イル]プロピオン酸 (68. 34mg) とトリエチルアミン (0. 32m1) のTHF (10m1) 溶液にクロロ炭酸エチル (184. 5mg) を0℃で滴下した。反応液を0℃で30分間攪拌後、N,N-ジメチル-N-[2-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-3-キノリニル)メチル]アミン (190. 3mg) のTHF/アセトニトリル (2m1/20m1) 溶液を滴下した。反応液を40℃で終夜攪拌後、濃縮した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1~3/1) で精製し、p-トルエンスルホン酸塩に変換後、THF/ジエチルエーテルから再結晶し標題化合物 (606. 0mg) を得た。

融点: 122-125℃。

【0190】実施例70

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(5-メトキシインドール-3-イル)プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化147】



実施例67と同様にして、標題化合物を得た。

展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1~1/2

非晶状粉末

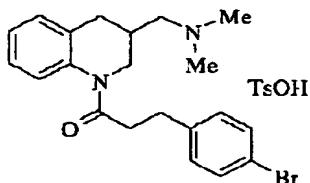
IR (KBr) : 1636, 1582, 1458, 1400, 1219, 1177, 1063, 1028, 802, 762 cm⁻¹.

【0191】実施例71

1-[3-(4-ブロモフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

50

【化148】



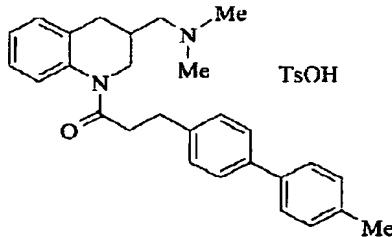
3-(4-ブロモフェニル)プロピオン酸 (2.098 g) のTHF溶液 (20m1) に0°Cで塩化オキサリル (0.92m1) およびDMF (2滴) を加えた。反応液を室温で30分間攪拌後、濃縮した。残さのTHF溶液 (10m1) を3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (1.321g) およびトリエチルアミン (1.5m1) のTHF溶液 (20m1) に0°Cで滴下した。反応液を0°Cで30分間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/4) で精製した。残さのエタノール溶液 (20m1) にp-トルエンスルホン酸・一水和物 (1.263g) のエタノール溶液 (10m1) を加えた後、濃縮した。得られた粗結晶をエタノール/酢酸エチルより再結晶し、標題化合物 (3.130g) を得た。

融点: 182-187°C.

【0192】実施例72

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-[(4-メチルフェニル)フェニル]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化149】



1-[3-(4-ブロモフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩 (4.00mg) のトルエン (10m1)、エタノール (1.25m1) 懸濁液に2M炭酸ナトリウム水溶液 (1.25m1) を加え室温で10分間攪拌した。4-メチルベンゼンボロン酸 (1.23mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (2.4mg) を加え、反応液をアルゴン雰囲気下14時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラム

クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10/1~2/1) で精製し、さらにp-トルエンスルホン酸塩とし、酢酸エチルより再結晶して標題化合物 (2.96mg) を得た。

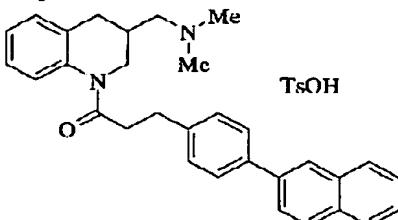
融点: 107-108°C.

【0193】以下の実施例73~76の化合物は、各実施例に記載した展開溶媒を用いて、実施例72と同様にして合成した。

実施例73

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-[(4-(2-ナフチル)フェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化150】

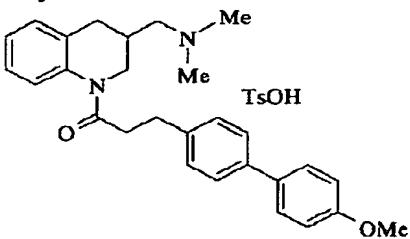


展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10/1~2/1
融点: 152-153°C (再結晶溶媒: エタノール/酢酸エチル) .

【0194】実施例74

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-[(4-メトキシフェニル)フェニル]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化151】



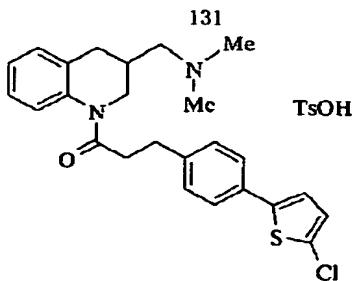
展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10/1~2/1
融点: 93-95°C (再結晶溶媒: 酢酸エチル) .

【0195】実施例75

1-[3-[(4-(2-クロロチオフェン-5-イル)フェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化152】

132



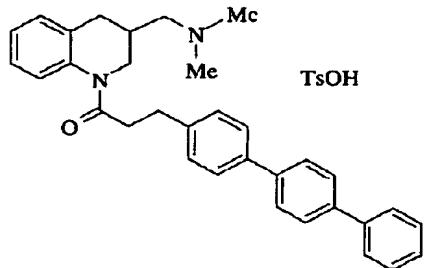
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝7/1～5/1

融点：130.5～132.5℃ (再結晶溶媒：酢酸エチル) 10

【0196】実施例76

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-[4-(4-ビフェニル)フェニル]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化153】



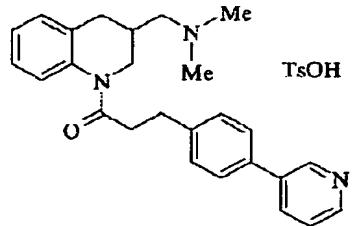
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝10/1～2/1

融点：186～188℃ (再結晶溶媒：エタノール／酢酸エチル) .

【0197】実施例77

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-[4-(3-ピリジル)フェニル]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化154】



1-[3-(4-プロモフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩 (400mg) のトルエン (10ml)、エタノール (1.25ml) 懸濁液に2M炭酸ナトリウム水溶液 (1.25ml) を加え室温で10分間攪拌した。ジエチル (3-ピリジル) ボラン (154mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (24mg) を加 50

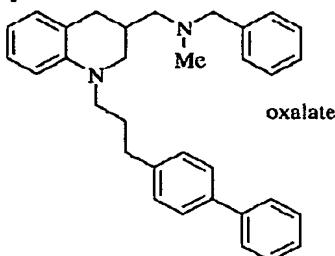
30 3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩 (0.800g) をフリー体としTHF (5ml) に溶解した。反応液に1Mボラン-THF錯塩 (3ml) を加え、反応液を30分間加熱還流した後、放冷した。反応液に水 (0.5ml) および6N塩酸 (2ml) を加え、反応液を室温で12時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウムを加え塩基性とし酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/50) で精製した。残さのメタノール溶液 (10ml) にシュウ酸・二水和物 (149mg) のメタノール溶液 (3ml) を加えた後、濃縮した。残さに酢酸エチルを加え、析出した沈殿物をろ取し、標題化合物 (3.130g) を非晶状粉末として得た。

40 IR (KBr) : 3029, 2938, 2907, 1725, 1603, 1508, 1466, 1260, 1221, 914, 760, 739, 698 cm⁻¹.

【0199】実施例79

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[3-(3-インドリル)プロピル]キノリン 塩酸塩

【化156】

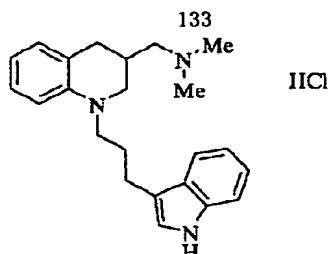


え、反応液をアルゴン雰囲気下14時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=10/1～2/1) で精製し、さらにp-トルエンスルホン酸塩とし、エタノール/ジイソプロピルエーテルより再結晶して標題化合物 (250mg) を得た。融点：98～101℃.

【0198】実施例78

3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1-[3-(4-ビフェニル)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化155】



実施例 78 と同様にして標題化合物を得た。

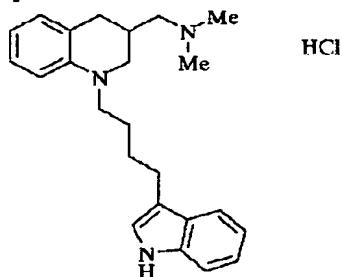
展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1

融点：152～156℃（再結晶溶媒：メタノール／酢酸エチル）。

【0200】実施例 80

3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[4-(3-インドリル)ブチル]キノリン 塩酸塩

【化157】



実施例 78 と同様にして標題化合物を得た。

展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1

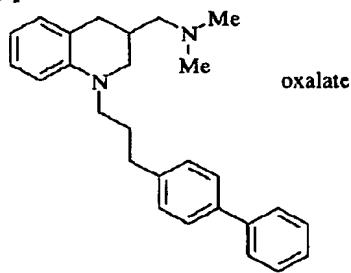
¹H-NMR δ : 1. 52-1. 86 (4H, m), 2. 48-2. 70 (3H, m), 2. 59 (6H, s), 2. 72-2. 86 (3H, m), 2. 88-3. 18 (2H, m), 3. 28 (2H, t), 3. 45 (1H, d), 6. 46-6. 68 (2H, m), 6. 90-7. 24 (5H, m), 7. 36 (1H, d), 7. 61 (1H, d), 7. 94 (1H, br).

30

【0201】実施例 81

1-[3-(4-ビフェニル)プロピル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化158】



実施例 78 と同様にして標題化合物を得た。

40

50 【0204】実施例 84

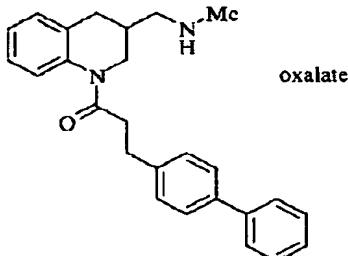
展開溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝1／10

融点：144℃（再結晶溶媒：メタノール／酢酸エチル）。

【0202】実施例 82

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-3-(N-メチルアミノ)メチルキノリン シュウ酸塩

【化159】



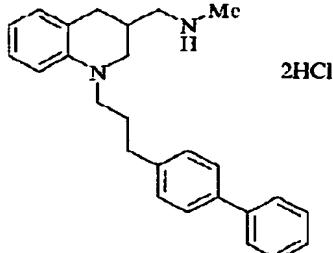
3-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (0.302g) のメタノール溶液 (10m1) に10%パラジウム-炭素 (6.4mg) を加え、室温、常圧で3時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル／酢酸エチル／メタノール＝10/1）で精製した。残さのメタノール溶液 (5m1) にシュウ酸・二水和物 (4.2mg) のメタノール溶液 (2m1) を加えた後、濃縮した。残さに酢酸エチルを加え、析出した沈殿物をろ取し、標題化合物 (3.130g) を非晶状粉末として得た。

IR (KBr) : 3058, 3029, 2840, 1655, 1489, 1379, 762, 696 cm⁻¹.

【0203】実施例 83

1-[3-(4-ビフェニル)プロピル]-3-(N-メチルアミノ)メチルキノリン 二塩酸塩

【化160】



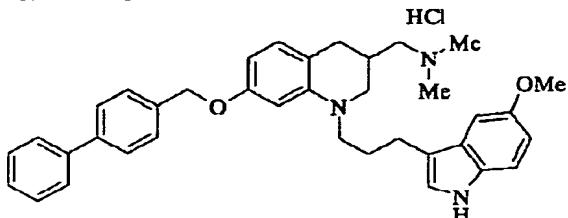
実施例 78 と同様にして標題化合物を得た。

展開溶媒：酢酸エチル／メタノール＝10/1)

IR (KBr) : 2949, 2735, 2118, 1732, 1485, 1468, 1252, 1044, 777, 743 cm⁻¹.

7-(4-ビフェニルメトキシ)-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(5-メトキシインドール-3-イル)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 塩酸塩

【化161】



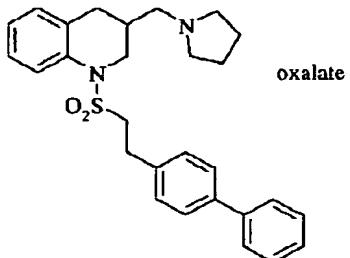
実施例78と同様にして標題化合物を得た。

融点: 202-203°C (再結晶溶媒: メタノール/PE)。

【0205】実施例85

1-[2-(4-ビフェニル)エチルスルホニル]-3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

【化162】



(1) 2-(4-ビフェニル)-1-エタンスルホニルクロリド

2-(4-ビフェニル)エチルチオシアート(0.5 g)を水(1.5 ml)および酢酸(1.5 ml)に懸なくした。反応液に氷冷下、塩素ガスを吹き込み、10分後、酢酸エチル(2.0 ml)を加えた。反応液に室温で50分間塩素ガスを吹き込んだ。反応液にトルエンを加え、有機層を分離した。有機層を10%炭酸カリウム水で2回洗浄後、乾燥、濃縮し、2-(4-ビフェニル)-1-エタンスルホニルクロリドの粗生成物(0.7 g)を得た。

(2) 1-[2-(4-ビフェニル)エチルスルホニル]-3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン シュウ酸塩

3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(4.50 mg)およびトリエチルアミン(0.44 ml)のアセトニトリル(2.0 ml)溶液に、0°Cで2-(4-ビフェニル)-1-エタンスルホニルクロリド(0.7 g)のアセトニトリル(2.0 ml)溶液を滴下した。室温で3時間搅拌後、2日間放置した。反応液に10%炭酸カリウム水溶液と水とを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を饱和食塩水で洗浄

20

30

40

50

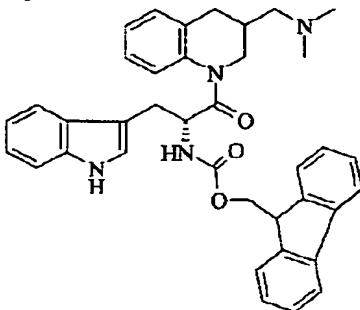
し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製し、さらにシュウ酸塩とし、エタノール/ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物(2.67 mg)を得た。

融点: 115-118°C。

【0206】実施例86

3-(R,S)-[2-(R)-[9-フルオレニルメトキシカルボニル]アミノ]メチル-1-[3-(5-メトキシインドール-3-イル)プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化163】



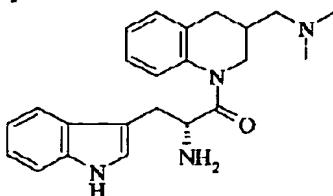
N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-トリプトファン(2.89 mg)およびDMF(0.03 ml)のTHF(1.5 ml)溶液にオキサリルクロリド(0.48 ml)を0°Cで滴下した。反応液を室温で30分間搅拌後、濃縮した。残さを酢酸エチル(1.0 ml)に溶かし、3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(2.98 mg)の酢酸エチル(1.5 ml)溶液および饱和重曹水(1.0 ml)の混合液に0°Cで滴下した。室温で1時間搅拌後、有機層を分離した。有機層を饱和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(7.97 mg)を得た。

IR(KBr): 3295, 2971, 1707, 1647, 1491, 1233, 760, 741 cm⁻¹.

【0207】実施例87

1-[2-(R)-アミノ-3-(5-メトキシインドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R,S)-[2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化164】



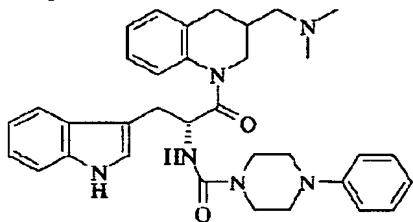
3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-(R)-(9-フルオレニルメトキシ)カルボニルアミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(0.797g)のメタノール溶液(10m1)に室温でピペリジン(0.66m1)を加えた。反応液を室温で18時間攪拌後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(0.382g)を得た。

IR (KBr) : 3281, 2938, 16410
7, 1582, 1493, 1458, 1240, 743 cm⁻¹.

【0208】実施例88

3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化165】



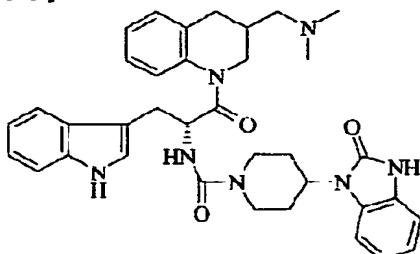
1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(9.9mg)およびN-エチルジイソプロピルアミン(0.1m1)のTHF溶液(5m1)に炭酸N, N-ジスクシニミジル(4.5mg)を加えた。室温で2時間攪拌後、反応液に1-フェニルピペラジン(6.8mg)およびN-エチルジイソプロピルアミン(0.1m1)のTHF溶液(3m1)を加えた。反応液を室温でさらに3時間攪拌後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル)で精製し、標題化合物(0.134g)を非晶状粉末として得た。

IR (KBr) : 3297, 2820, 1630, 1493, 1233, 760, 743 cm⁻¹

【0209】以下の実施例化合物89および90は実施例88と同様の方法で製造した。

実施例89

3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ

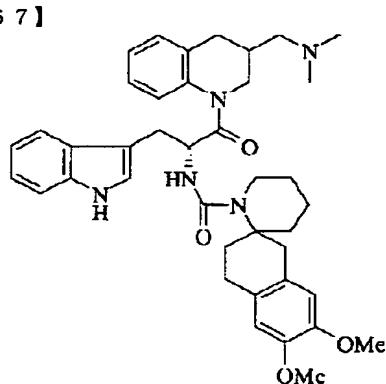
リン
【化166】

IR (KBr) : 3258, 2940, 1692, 1630, 1487, 756, 741 cm⁻¹.

【0210】実施例90

3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-(R)-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-6, 7-ジメトキシスピロ[ナフタレン-2, 2'-ピペリジン]-1'-イル)カルボニルアミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化167】

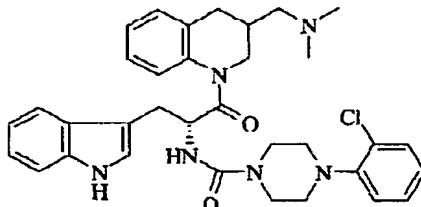


IR (KBr) : 3299, 2934, 1638, 1514, 1256, 1115, 743 cm⁻¹.

【0211】実施例91

1-[2-(R)-[4-(2-クロロフェニル)ピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ-3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化168】



50 1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノ

ル) プロバノイル] - 3 - (R, S) - (N, N-ジメチルアミノ) メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (150 mg) のアセトニトリル (5 ml) 溶液に炭酸N, N-ジスクシンイミジル (102 mg) と、N-エチルジイソプロピルアミン (0.14 ml) を加えた。室温で30分間攪拌後、反応液に1-(2-クロロフェニル) ピペラジン (78 mg) 、N-エチルジイソプロピルアミン (0.07 ml) のアセトニトリル (1 ml) 溶液を加え室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し乾燥し濃縮した。残さをアルミニカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/1 ~ 3/1) で精製し、標題化合物 (158 mg) を非晶状粉末として得た。

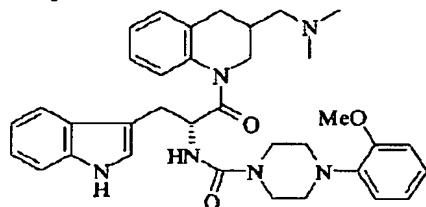
IR (KBr) : 3267, 1635, 1230, 760, 744 cm⁻¹.

【0212】以下の実施例は、
1と同様の方法で製造した。

实施例 9.2

3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メトキシ)フェニルレビペラジン-1-イル]カルボニルアミノプロパンイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

[化169]



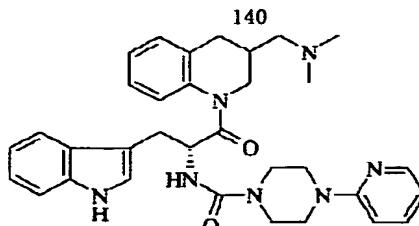
1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンを用いて同様に処理し、生成物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル/ヘキサン=1/1～酢酸エチル)で精製し、標題化合物(1.65mg)を非晶状粉末として得た。

IR (KBr) : 3265, 1635, 1498, 1240, 744 cm⁻¹.

【0213】寒施例93

3- (R, S) - (N, N-ジメチルアミノ) メチル-
 1- [3- (インドール-3-イル) -2- [(R) -
 [4- (2-ピリジル) ピペラジン-1-イル] カルボ
 ニルアミノ] プロパンオイル] -1, 2, 3, 4-テトラ
 ヒドロキノリン

[化170]



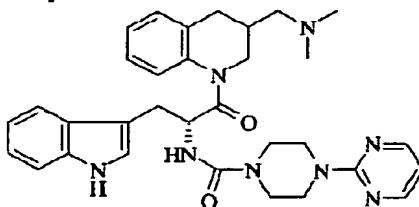
1 - (2-ピリジル) ピペラジンを用いて同様に処理し、生成物をアルミニカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン = 1/1 ~ 酢酸エチル/メタノール = 20/1) で精製し、標題化合物 (1.90 mg) を非晶状粉末として得た。

IR (KBr) : 3265, 1635, 1491, 1437, 1240, 742 cm^{-1} .

【0214】実施例94

3- (R, S) - (N, N-ジメチルアミノ) メチル-
 1- [3- (インドール-3-イル) -2- [(R) -
 4- [(2-ピリミジニル) ピペラジン-1-イル] カ-
 ルボニルアミノ] プロパンオイル] -1, 2, 3, 4-テ-
 トライドロキノリン

20 【化171】



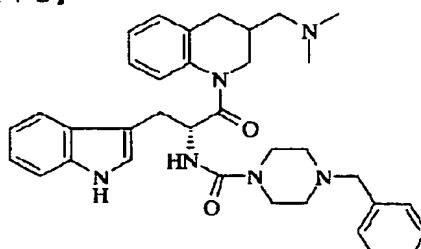
1-(2-ピリミジニル)ピペラジンを用いて同様に処理し、生成物をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 1/1 ~ 酢酸エチル/メタノール = 20/1)で精製し、標題化合物 (175 mg) を非晶状粉末として得た。

$$I R (KBr) : 3265, 1635, 1585, 1494, 1248, 983 \text{ cm}^{-1}.$$

【0215】寒施例95

1 - [2 - (R) - (4-ベンジルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ-3-(R, S)-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-3-(インドール-3-イル)プロパノイル] - 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリ

【化172】



141

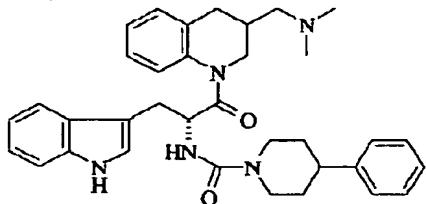
をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル／ヘキサン=1/1～酢酸エチル）で精製し、標題化合物（1.15mg）を非晶状粉末として得た。

IR (KBr) : 3263, 1635, 1491, 1234, 742 cm⁻¹.

【0216】実施例96

3-(R, S)-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(フェニルピペリジン)カルボニルアミノ]プロパンオイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 10

【化173】



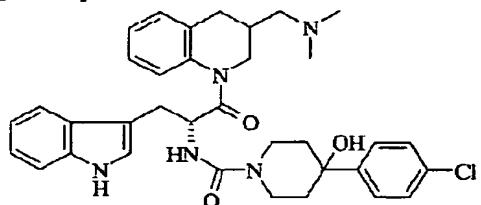
4-フェニルピペリジンを用いて同様に処理し、生成物をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル／ヘキサン=1/2～2/1）で精製し、標題化合物（1.20mg）を非晶状粉末として得た。

IR (KBr) : 3265, 1635, 1491, 1230, 758, 742 cm⁻¹.

【0217】実施例97

1-[2-(R)-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン]カルボニル]-3-(インドール-3-イル)プロパンオイル]-3-(R, S)-[3-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 20

【化174】



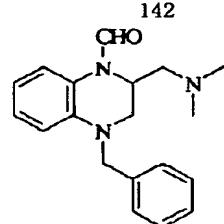
4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジンを用いて同様に処理し、生成物をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル／ヘキサン=1/1～酢酸エチル／メタノール=20/1）で精製し、標題化合物（2.00mg）を非晶状粉末として得た。

IR (KBr) : 3298, 1624, 1491, 742 cm⁻¹.

【0218】実施例98

4-ベンジル-2-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン 50

【化175】



4-ベンジル-N, N-ジメチル-3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-キノキサリンカルボキサミド（1.33g）のTHF（30ml）溶液に氷冷下、ボラン-THF錯塩（1M THF溶液；21ml）を滴下した。反応液を室温で30分間攪拌後、2時間加熱還流した。室温に冷却後、反応液に水（5ml）を加え10分間攪拌し、濃縮した。残さをメタノール（30ml）に溶解し6N塩酸（10ml）とともに1時間加熱還流した。反応液に氷冷下、3N水酸化ナトリウム水（20ml）を加えて中和後、濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮して、N-[4-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-2-キノキサリンニル]メチル-N, N-ジメチルアミンの粗生成物を得た。（このものの3塩酸塩は168-172℃の融点を示した。）

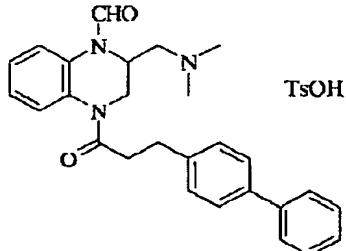
粗生成物をぎ酸（12ml）に溶解し、氷冷下、ぎ酸（1.4ml）と無水酢酸（2.8ml）の混合液（両者を混合後50℃で1時間攪拌したもの）を滴下した。室温で1時間攪拌後、反応液を濃縮し、残さを酢酸エチルに溶解し、10%炭酸カリウム水、飽和食塩水で洗浄、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル／ヘキサン=1/1）で精製した。得られた結晶をヘキサンで洗浄し標題化合物（1.16g）を得た。

融点：82～84℃。

【0219】実施例99

4-[3-(4-ビフェニル)プロパンオイル]-2-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン p-トルエンスルホン酸塩

【化176】



4-ベンジル-2-(N, N-ジメチルアミノ)メチル-1-ホルミル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン（350mg）のメタノール（15ml）溶液に10%Pd-C（175mg）、濃塩酸（0.3ml）

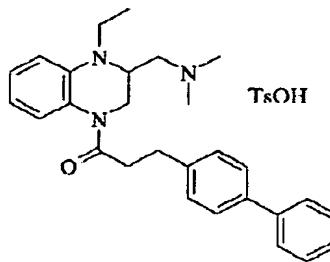
を加えた。反応液を室温、4. 5気圧で2時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮し、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン(190mg)を得た。3-(4-ビフェニル)プロピオン酸(210mg)のTHF(5ml)溶液に氷冷下オギザリルクロリド(0.1ml)を加え、さらにDMF(1滴)を加えた。反応液を室温で30分間攪拌後、濃縮した。残さをTHFに溶解し濃縮した。残さをTHF(5ml)に溶解し、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン(170mg)とトリエチルアミン(0.16ml)のTHF(5ml)溶液に、氷冷下滴下した。同温度で1時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残さをアルミニナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、p-トルエンスルホン酸塩とした後にメタノール/IPPEで洗浄し標題化合物(220mg)を得た。

融点: 195~197°C.

【0220】実施例100

4-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン p-トルエンスルホン酸塩

【化177】



3-(4-ビフェニル)プロピオン酸(370mg)のTHF(7ml)溶液に氷冷下オギザリルクロリド(0.18ml)を加えDMF(1滴)を加え室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残さを再びTHFに溶解し濃縮した。残さをTHF(7ml)に溶解し、2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン(3塩酸塩(450mg)から10%中和処理することにより得た)とトリエチルアミン(0.29ml)のTHF(7ml)溶液に、氷冷下滴下した。同温度で1時間攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残さをアルミニナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し、p-トルエンスル

10

20

30

40

50

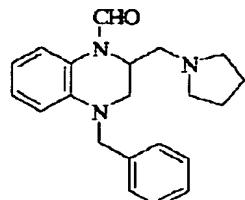
ホン酸塩とした後にIPPEで洗浄し、標題化合物(620mg)を得た。

融点: 169~172°C.

【0221】実施例101

4-ベンジル-1-ホルミル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン

【化178】



1-ベンジル-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノキサリン(参考例70; 1.05g)のTHF(20ml)溶液に氷冷下、ボラン-THF錯塩(1M-THF溶液; 1.7ml)を滴下した。反応液を室温で30分間攪拌した後、2時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液に水(5ml)を加え10分間攪拌後、濃縮した。残さをメタノール(20ml)に溶解し6N-塩酸(6ml)とともに1時間加熱還流した。氷冷下3N-水酸化ナトリウム水(1.2ml)を反応液に加え中和後濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、1-ベンジル-3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリンの粗生成物を得た。(このものの3塩酸塩は207~212°Cの融点を示した。)

粗生成物をぎ酸(1.2ml)に溶解し、氷冷下ぎ酸(1.4ml)、無水酢酸(2.8ml)の混合液(混合後50°Cで1時間攪拌したもの)を滴下した。反応液を室温で1時間攪拌後、濃縮した。残さを酢酸エチルに溶解し、10%炭酸カリウム水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。結晶をヘキサンで洗浄し標題化合物(800mg)を得た。

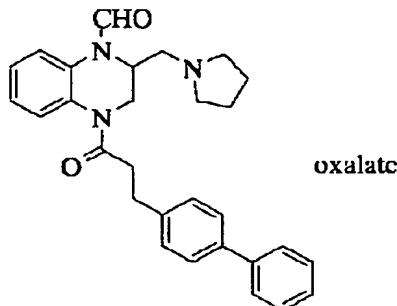
融点: 94~96°C.

【0222】実施例102

4-(3-(4-ビフェニル)プロパノイル)-1-ホルミル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン シュウ酸塩

【化179】

145



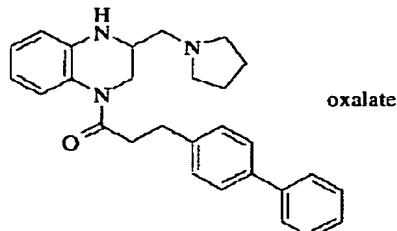
4-ベンジル-1-ホルミル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(500mg)のメタノール(25ml)溶液に10%Pd-C(200mg)、濃塩酸(0.3ml)を加えた。反応液を室温、4.5気圧下で2時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し1-ホルミル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(360mg)を得た。3-(4-ビフェニル)プロピオン酸(410mg)のTHF(5ml)溶液に氷冷下オキザリルクロリド(0.19ml)を加えDMF(1滴)を加え室温で30分間搅拌した。反応液を濃縮し、残さを再びTHFに溶解し濃縮した。残さをTHF(7ml)に溶解し、1-ホルミル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(360mg)とトリエチルアミン(0.31ml)のTHF(7ml)溶液に、氷冷下滴下した。同温度で1時間搅拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、シュウ酸塩とした後に結晶をIPEで洗浄し標題化合物(350mg)を得た。

融点：144～147℃。

【0223】実施例103

4-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン シュウ酸塩

【化180】



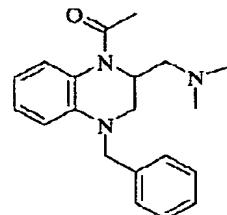
4-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-1-ホルミル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(500mg)のメタノール(25ml)溶液に4N塩酸/酢酸エチル(2ml)を加え50℃で1時間搅拌した。反応液を濃縮し、残さに10%炭酸カリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン/酢酸エチル=7/1)で精製し、シュウ酸塩とし、得られた結晶をメタノール/IPEで洗浄し標題化合物(250mg)を得た。

融点：196～198℃。

【0224】実施例104

1-アセチル-4-ベンジル-2-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン

【化181】



4-ベンジル-N,N-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2-キノキサリンカルボキサミド(1.5g)のTHF(20ml)溶液に氷冷下ボランジメチルスルフィド錯塩(10M-THF溶液；5ml)を加えた。反応液を室温で1時間搅拌後50℃で18時間搅拌後、濃縮した。残さをメタノール(30ml)に溶かし、6N塩酸(10ml)とともに50℃で20時間搅拌した。反応液を濃縮後、残さをピリジン(10ml)に溶かした。反応液に無水酢酸(0.5ml)を加え、室温で5時間搅拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィーで精製(展開溶媒；酢酸エチル/ヘキサン=1/3)し、標題化合物(0.6g)を得た。

¹H-NMR δ: 2.2-2.4(11H, m), 3.4-3.6(2H, m), 4.4-4.6(2H, s), 5.2-5.3(1H, m), 6.5-6.7(2H, m), 6.9-7.1(1H, m), 7.2-7.4(7H, m).

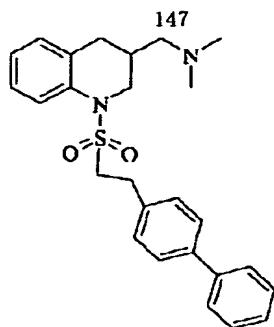
【0225】実施例105

1-[2-(4-ビフェニル)エチル]スルホニル-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

【化182】

4-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-1-ホルミル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン(500mg)のメタノール(25ml)溶液に4N塩酸/酢酸エチル(2ml)を加え50℃で1時間搅拌した。反応液を濃縮し、残さに10%炭酸カリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン/酢酸エチル=7/1)で精製し、シュウ酸塩とし、得られた結晶をメタノール/IPEで洗浄し標題化合物(250mg)を得た。

50



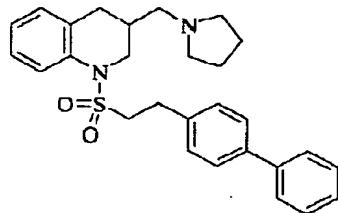
3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-メチルスルホニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (0.24g) のTHF溶液に氷冷下LDA (1.9M/THF、1.2ml) を滴下した。氷冷下で30分間攪拌後、反応液に4-ビフェニルメチルブロミド (0.16g) のTHF (1ml) 溶液を加えた。室温で3時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 (展開溶媒；酢酸エチル) し、さらにヘキサン/酢酸エチルから再結晶して標題化合物 (30mg) を得た。

融点：108-109°C.

【0226】実施例106

1-[2-(4-ビフェニル)エチルスルホニル]-3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化183】



1-(メチルスルホニル)-3-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (0.6g) のTHF (10ml) 溶液をアルゴン気流下-15°Cまで冷却した。反応液にLDA (1.9M/ヘプタン溶液；2.15ml) を滴下した。反応液を室温まで昇温後、30分間攪拌した後、再び-15°Cに冷却した。反応液に4-ビフェニルメチルブロミド (0.4g) のTHF (2ml) 溶液を滴下した。反応液を同温度で30分間攪拌後、0°Cまで昇温し水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄後、乾燥し濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン/酢酸エチル=10/1) とシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒；酢酸エチル) で精製した。結晶をIPEで洗浄し標題化合物 (28mg) を得た。

融点：107-110°C.

20

30

40

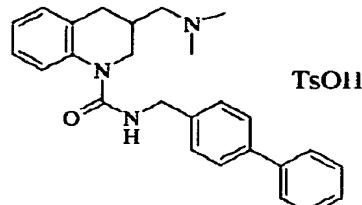
50

148

【0227】実施例107

1-N-(4-ビフェニル)メチルアミノカルボニル-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化184】



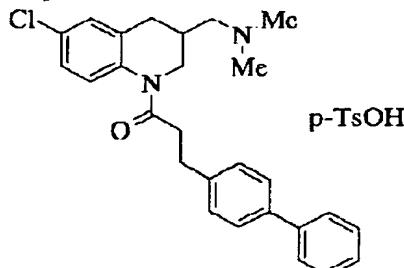
トリホスゲン (156mg) のジクロロメタン (4ml) 溶液に氷冷下3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (300mg)、トリエチルアミン (0.44ml) のジクロロメタン (2ml) 溶液を滴下した。反応液を40分間攪拌後、同温度で、4-ビフェニルメチルアミン (290mg)、トリエチルアミン (0.44ml) のジクロロメタン (3ml) 溶液を滴下した。反応液を室温で1時間攪拌後、酢酸エチルを加え、不溶物をろ別し、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒；ヘキサン～ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製し、p-トルエンスルホン酸塩とした後にエタノール-IPEから再結晶し標題化合物 (310mg) を得た。

融点：167-169°C.

【0228】実施例108

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-6-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化185】



3-(4-ビフェニル)プロピオン酸 (249mg) のTHF (10ml) 溶液に0°Cでオキサリルクロリド (0.11ml) およびDMF (1滴) を加えた。反応液を室温で1時間攪拌後濃縮した。残さをTHF (5ml) に溶かし6-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (202mg) とトリエチルアミン (0.19ml) のTHF (10ml) 溶液に0°Cで滴下した。室温で1時間攪拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で

洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、さらにp-トルエンスルホン酸塩とし、エタノール/ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物(466mg)を得た。

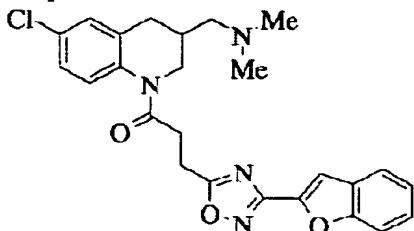
融点: 144-146°C.

【0229】実施例109

1-[3-[3-(2-ベンゾフラニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]プロパノイル]-6-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

10

【化186】



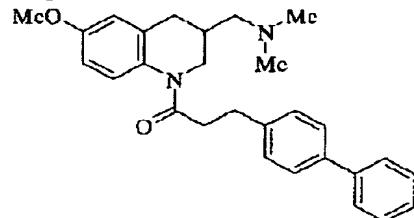
実施例108と同様の方法で合成した。

融点: 125-127°C(再結晶溶媒:酢酸エチル/ヘキサン). 20

【0230】実施例110

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化187】



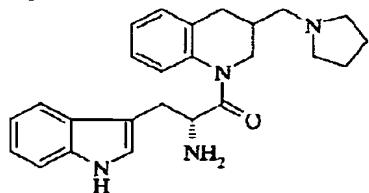
実施例1と同様の方法で合成した。

融点: 91-93°C(再結晶溶媒:酢酸エチル/ヘキサン).

【0231】実施例111

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R,S)-(ピロリジン-1-イル)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化188】



N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-トリプトファン(4.73g)およびDMF(0.1ml)のTHF(45ml)溶液にオキサリルクロリド(1.16ml)のTHF(15ml)溶液を0°Cで滴下した。反応液を室温で30分間攪拌後、濃縮した。残さを酢酸エチル(30ml)に溶解し、3-(R,S)-(ピロリジン-1-イル)

50

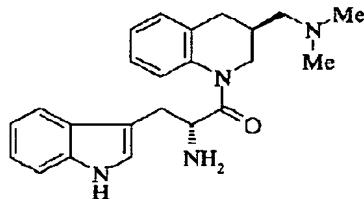
メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(800mg)の酢酸エチル(40ml)溶液および20%炭酸ナトリウム水溶液(40ml)の混合液に0°Cで滴下した。室温で1時間攪拌後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1:2~1:1)で精製し、濃縮した。残さをメタノール(60ml)に溶解しピペリジン(2ml)を加え室温で12時間攪拌した。反応液を濃縮しアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1:2~酢酸エチル/メタノール=20:1)で精製し標題化合物(1.1g)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr): 3287, 2924, 1651, 1582, 1491, 1236, 741 cm⁻¹.

【0232】実施例112

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化189】



実施例111と同様の方法で合成した。

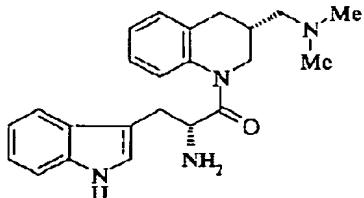
IR(KBr): 3279, 2932, 1647, 1580, 1493, 1236, 741 cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{20} = -247$ (C=0.347% メタノール).

【0233】実施例113

30 1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化190】



40 実施例111と同様の方法で合成した。

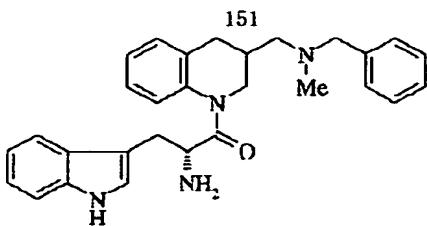
IR(KBr): 3287, 2930, 1647, 1582, 1491, 1242, 743 cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{20} = -218$ (C=0.345% メタノール).

【0234】実施例114

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R,S)-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化191】



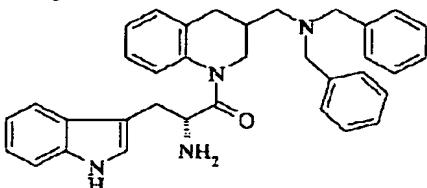
実施例111と同様の方法で合成した。

IR(KBr): 3285, 2934, 2791, 1651, 1491, 743, 700 cm^{-1} .

【0235】実施例115

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R,S)-(N,N-ジベンジルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化192】



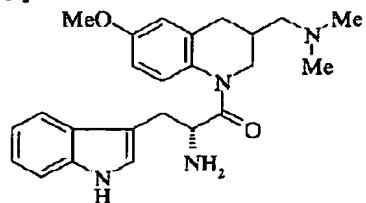
実施例111と同様の方法で合成した。

IR(KBr): 3287, 2930, 2797, 1645, 1493, 743, 700 cm^{-1} .

【0236】実施例116

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化193】



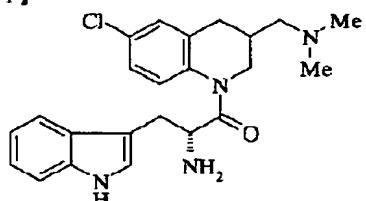
実施例111と同様の方法で合成した。

IR(KBr): 3289, 2934, 1644, 1501, 1456, 1267, 741 cm^{-1} .

【0237】実施例117

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化194】



N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-トリプトフ
アン(5.887g)およびDMF(0.04ml)のTHF(30ml)溶液にオキ

10

20

152

サリルクロリド(1.5ml)のTHF溶液(5ml)を0°Cで滴下した。反応液を0°Cで1時間搅拌後、濃縮した。残さを酢酸エチル(15ml)およびTHF(15ml)の混合溶液に溶かし、6-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(1.030g)の酢酸エチル(30ml)溶液および飽和重曹水(20ml)の混合液に0°Cで滴下した。室温で1時間搅拌後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-(R)-(9-フルオレニルメトキシ)カルボニルアミノ]-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(1.35g)を得た。このメタノール溶液(15ml)に室温でビペリジン(1.1ml)を加えた。反応液を室温で5時間搅拌後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(0.602g)を得た。

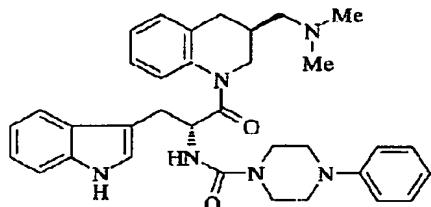
IR(KBr): 2938, 1647, 1487, 1458, 1096, 743 cm^{-1} .

【0238】以下の実施例化合物118~132は実施例91と同様の方法により合成した。

実施例118

3-(R)-[N,N-ジメチルアミノ]メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[R-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化195】



IR(KBr): 3266, 2820, 1634, 1493, 1233, 760, 743 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} = -158$ (C=0.475% メタノール).

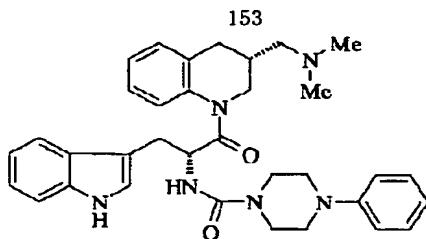
【0239】実施例119

3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[R-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化196】

40

50



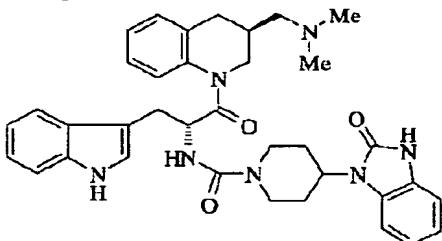
IR(KBr): 3266, 2820, 1634, 1493, 1233, 758, 743 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20} = -158-$ ($C=0.432\%$ メタノール).

【0240】実施例120

3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化197】



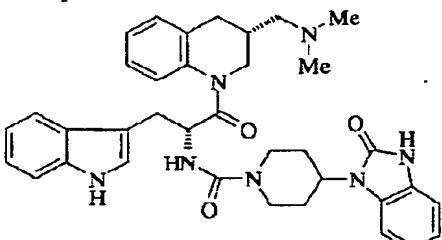
IR(KBr): 3252, 2968, 1698, 1634, 1489, 1235, 741 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} = -128-$ ($C=0.505\%$ メタノール).

【0241】実施例121

3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化198】



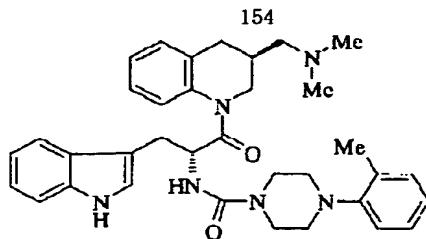
IR(KBr): 3196, 2968, 1698, 1634, 1489, 1236, 739 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} = -131-$ ($C=0.500\%$ メタノール).

【0242】実施例122

3-(R)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化199】



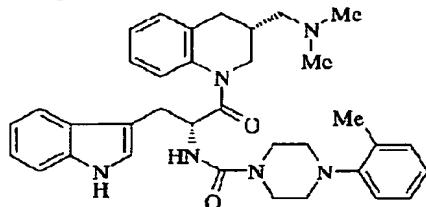
IR(KBr): 3247, 2818, 1634, 1493, 1227, 762, 741 cm^{-1}

$[\alpha]_D^{20} = -152-$ ($C=0.504\%$ メタノール).

【0243】実施例123

3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-(R)-[4-(2-メチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化200】



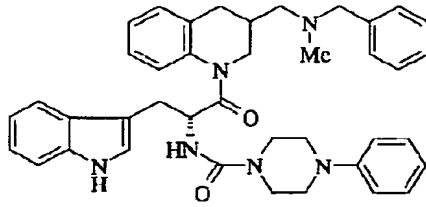
IR(KBr): 3247, 2818, 1634, 1491, 1227, 762, 743 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{20} = -155-$ ($C=0.498\%$ メタノール).

【0244】実施例124

3-(R,S)-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化201】

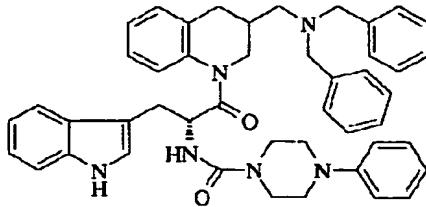


IR(KBr): 3260, 2922, 2849, 1632, 1493, 1233, 741 cm^{-1} .

【0245】実施例125

40 3-(R,S)-(N,N-ジベンジルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化202】

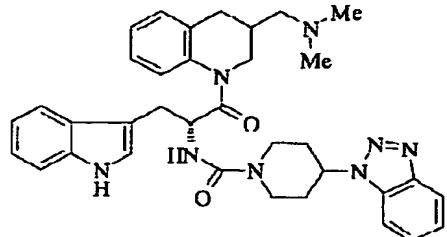


IR(KBr): 3281, 2922, 2813, 1636, 1493, 1233, 745 cm⁻¹.

【0246】実施例126

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-[(R)-(4-ペ
ンソトリアゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミ
ノ]-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,3,4-テ
トラヒドロキノリン

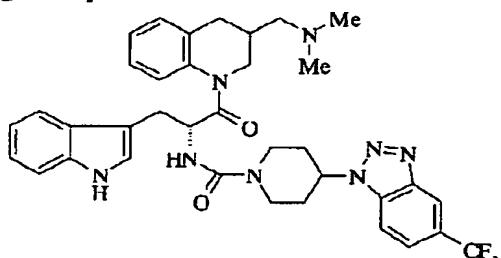
【化203】

IR(KBr): 3260, 2936, 1634, 1491, 1456, 1233, 745 cm⁻¹.

【0247】実施例127

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドー
ル-3-イル)-2-[(R)-4-[5-(トリフルオロメチル)ペンソ
トリアゾール-1-イル]ピペリジノカルボニルアミノ]ブ
ロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

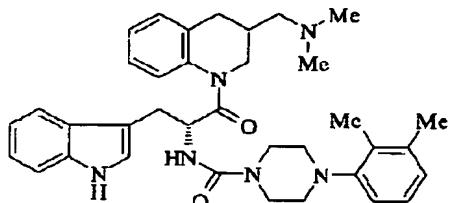
【化204】

IR(KBr): 2934, 1632, 1493, 1333, 1235, 1163, 1125 cm⁻¹.

【0248】実施例128

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-[(R)-[4-(2,3-ジメチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニ
ルアミノ]-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,
3,4-テトラヒドロキノリン

【化205】

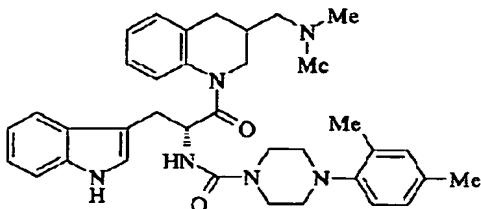
IR(KBr): 3263, 2971, 1632, 1491, 1456, 1235, 741 cm⁻¹.

【0249】実施例129

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-[(R)-[4-(2,4-ジメチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニ
ルアミノ]-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,

3,4-テトラヒドロキノリン

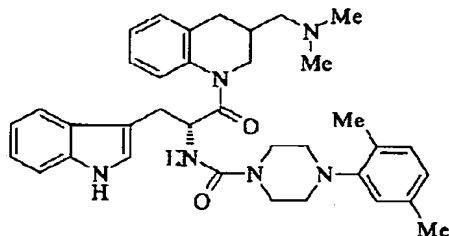
【化206】

10 IR(KBr): 3254, 2942, 1632, 1493, 1416, 1225, 741 cm⁻¹.

【0250】実施例130

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-[(R)-[4-(2,5-ジメチル)フェニルピペラジン-1-イル]カルボニ
ルアミノ]-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-1,2,
3,4-テトラヒドロキノリン

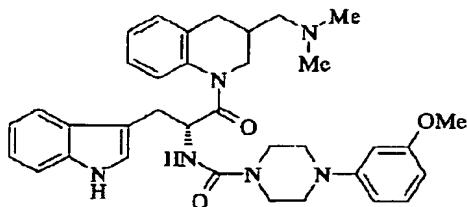
【化207】

IR(KBr): 3264, 2969, 1632, 1493, 1416, 1242, 741 cm⁻¹.

【0251】実施例131

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドー
ル-3-イル)-2-[(R)-[4-(3-メトキシ)フェニルピペラジ
ン-1-イル]カルボニルアミノ]ブロパノイル]-1,2,3,4-
テトラヒドロキノリン

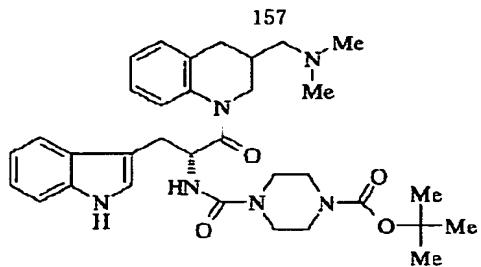
【化208】

IR(KBr): 3227, 2938, 1632, 1493, 1456, 1250, 1202 cm⁻¹.

【0252】実施例132

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドー
ル-3-イル)-2-[(R)-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペ
ラジン-1-イル]カルボニルアミノ]ブロパノイル]-1,2,
3,4-テトラヒドロキノリン

【化209】



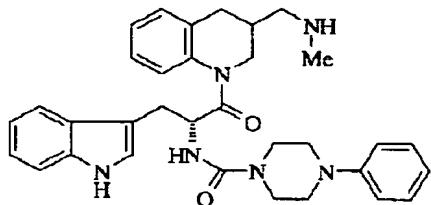
IR(KBr) : 3316, 2975, 1698, 1634, 1416, 1238, 1169 cm⁻¹.

10

【0253】実施例133

1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-3-(R,S)-(N-メチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化210】



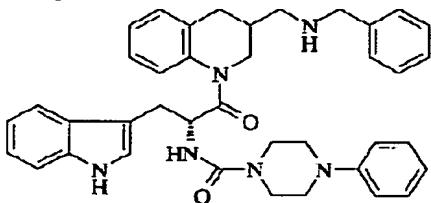
3-(R,S)-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(400mg)のメタノール(10ml)溶液に10%パラジウム-炭素(50mg)と濃塩酸(5滴)を加え、室温、4気圧の水素圧下40時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残さをアルミニカラムクロマトグラフィー(展開溶媒；酢酸エチル/ヘキサン=1:1～酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン=5:1:0.1)で精製し標題化合物(140mg)を非晶状粉末として得た。

IR (KBr) : 3252, 2922, 1636, 1493, 1233, 760, 745 cm⁻¹.

【0254】実施例134

3-(R,S)-(N-ベンジルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化211】



158

3-(R,S)-(N,N-ジベンジルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(400mg)のメタノール(10ml)溶液に10%パラジウム-炭素(50mg)と濃塩酸(5滴)を加え、室温、4気圧の水素圧下で8時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残さに10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層は、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮し、標題化合物(300mg)を非晶状粉末として得た。

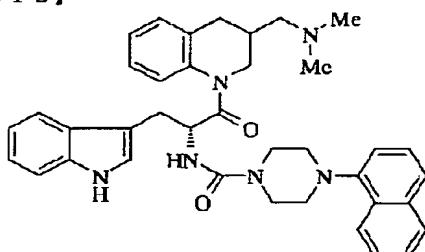
IR(KBr) : 3271, 2921, 2840, 1634, 1495, 1233, 743 cm⁻¹.

【0255】以下の実施例化合物135～138は実施例147と同様の方法により合成した。

実施例135

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-(1-ナフチル)ピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化212】

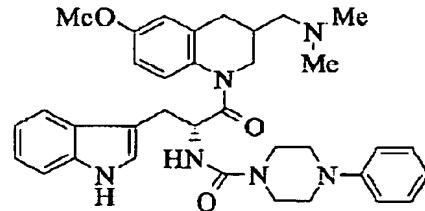


IR(KBr) : 3291, 2940, 2820, 1636, 1508, 1491, 1399, 1254, 1011, 775, 743 cm⁻¹.

【0256】実施例136

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化213】



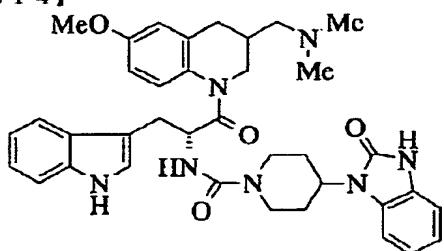
IR(KBr) : 3274, 2940, 2820, 1634, 1499, 1456, 1233, 743 cm⁻¹.

【0257】実施例137

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

リン

【化214】

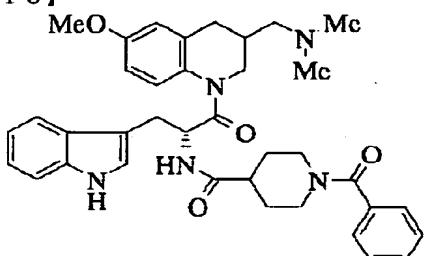


IR(KBr) : 3247, 2934, 1698, 1628, 1501, 1269, 1244, 741 cm^{-1} .

【0258】実施例138

3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化215】

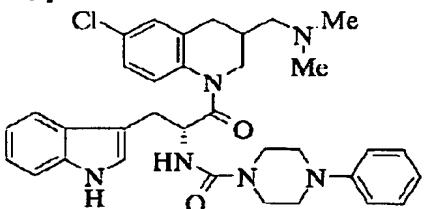


IR(KBr) : 3293, 2940, 1628, 1501, 1448, 1279, 743 cm^{-1} .

【0259】実施例139

6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化216】



1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(101mg)およびN-エチルジイソプロピルアミン(0.1ml)のアセトニトリル溶液(5ml)に炭酸N,N'-ジスクシンイミジル(42mg)を加えた。室温で30分間攪拌後、反応液に1-フェニルピペラジン(63mg)およびN-エチルジイソプロピルアミン(0.1ml)のTHF溶液(3ml)を加えた。反応液を室温でさらに3時間攪拌後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開

10

溶媒；酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(55mg)を非晶状粉末として得た。

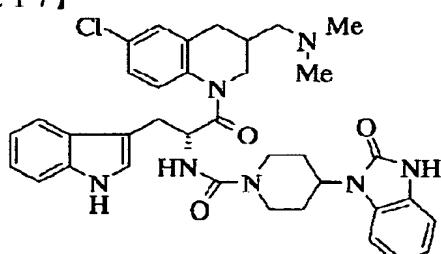
IR(KBr) : 2820, 1632, 1489, 1233, 743 cm^{-1}

【0260】以下の実施例化合物140および141は実施例139と同様の方法により合成した。

実施例140

6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化217】

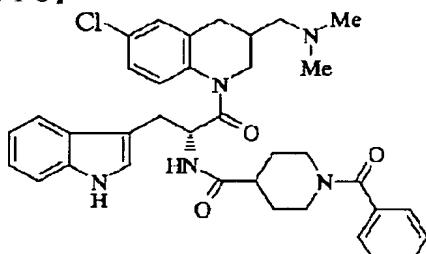


IR(KBr) : 2969, 2938, 1698, 1632, 1485, 741 cm^{-1}

【0261】実施例141

1-ベンゾイル-N-[(R)-2-[6-クロロ-3-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化218】



30

40

50

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-6-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(100mg)、1-ベンゾイル-4-ピペリジンカルボン酸(60mg)およびHOBr(41mg)をアセトニトリル(5ml)に加えた混合液にWSC(68mg)を室温で加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(151mg)を非晶状粉末として得た。

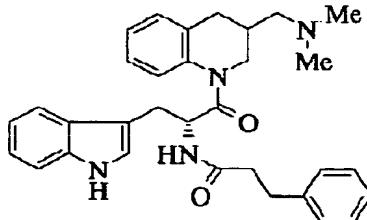
IR(KBr) : 3281, 2942, 1634, 1487, 1447, 1281, 1231, 741, 710 cm^{-1}

【0262】実施例142

N-[2-(R)-[3-(R,S)-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,

161

2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-フェニルプロパンアミド
【化219】



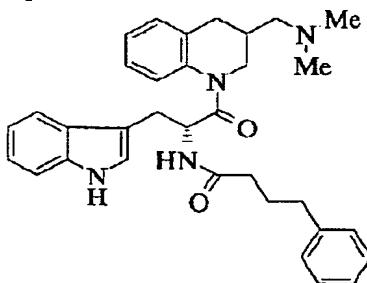
1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(150mg)、3-フェニルプロピオン酸(63mg)およびHOBT(66mg)をアセトニトリル(10ml)に加えた混合液にWSC(84mg)を室温で加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル)で精製し、標題化合物(169mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr) : 3299, 2938, 1630, 1493, 743 cm^{-1}

【0263】実施例143

N-[2-(R)-[3-(R,S)-[(N,N-ジメチルアミノ)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-フェニルブタンアミド

【化220】



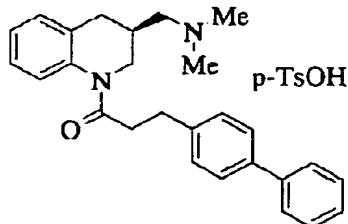
実施例142と同様にして合成した。

IR(KBr) : 3299, 2938, 1632, 1493, 743 cm^{-1} .

【0264】実施例144

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-3-(R)-
(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化221】



162

実施例1と同様の方法で合成した。

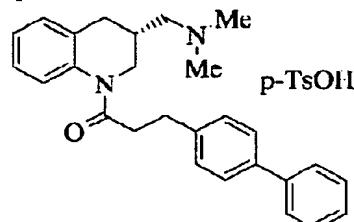
融点: 130~130.5°C (再結晶溶媒:エタノール/酢酸エチル)。

$[\alpha]_D^{20} = -14.2$ (C=0.374% メタノール)。

【0265】実施例145

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-3-(S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化222】



実施例1と同様の方法で合成した。

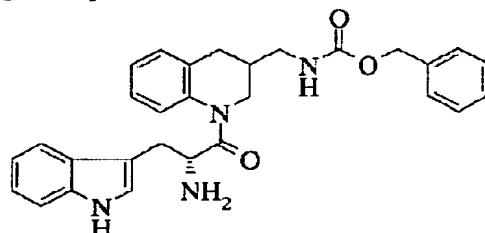
融点: 130~130.5°C (再結晶溶媒:エタノール/酢酸エチル)。

20 $[\alpha]_D^{20} = +12.8$ (C=0.382% メタノール)。

【0266】実施例146

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(R,S)-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化223】



N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-トリプトファン(1.83g)およびDMF(5滴)のTHF(20ml)溶液にオキサリルクロリド(0.45ml)のTHF(5ml)溶液を0°Cで滴下した。

反応液を室温で30分間攪拌後、濃縮した。残さを酢酸エチル(5ml)に溶解し、3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(425mg)の

40 酢酸エチル(20ml)溶液および10%炭酸ナトリウム水溶液(20ml)の混合液に0°Cで滴下した。室温で1時間攪拌後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1:1)続いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1:1~酢酸エチル)で精製した。得られた精製物をメタノール(20ml)に溶解しペリジン(1ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:酢酸エチル~酢酸エチル/メタノール=10:1)で精製し、標題

50

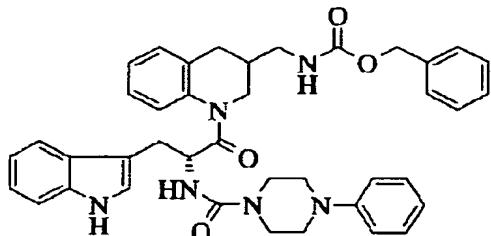
化合物(390mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr): 3289, 2921, 1705, 1645, 1493, 1248, 745cm⁻¹.

【0267】実施例147

3-(R,S)-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化224】



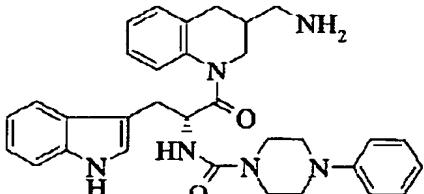
1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(300mg)のアセトニトリル(9ml)溶液に炭酸N,N'-ジスクシニミジル(160mg)とN-エチルジイソプロピルアミン(0.21ml)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に1-フェニルピペラジン(101mg)とN-エチルジイソプロピルアミン(0.11ml)のアセトニトリル(1.5ml)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=3:1)で精製し、標題化合物(390mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr): 3295, 2921, 1705, 1634, 1495, 1235, 756cm⁻¹.

【0268】実施例148

3-(R,S)-アミノメチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化225】



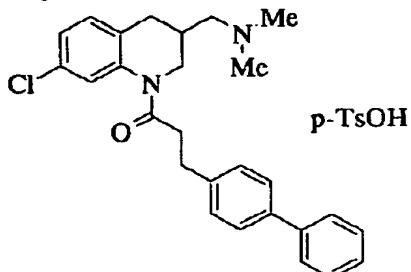
3-(N-ベンジルオキシカルボニルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(250mg)のメタノール(5ml)溶液に10%パラジウム-炭素(25mg)を加え、室温、常圧で24時間接触還元した。触媒をろ別し、ろ液を濃縮し、標題化合物(200mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr): 2915, 2855, 1634, 1599, 1493, 1233, 762cm⁻¹.

【0269】実施例149

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-7-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化226】



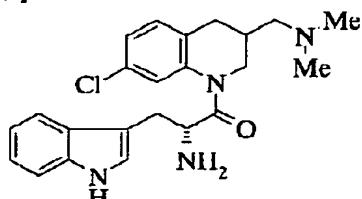
3-(4-ビフェニル)プロピオニ酸(249mg)のTHF(10ml)溶液に0°Cでオキサリルクロリド(0.11ml)およびDMF(1滴)を加えた。反応液を室温で1時間攪拌後濃縮した。残さをTHF(5ml)に溶かし7-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(220mg)とトリエチルアミン(0.17ml)のTHF(10ml)溶液に0°Cで滴下した。室温で1時間攪拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、さらにp-トルエンスルホン酸塩とし、エタノール/ジエチルエーテルから再結晶し、標題化合物(528mg)を得た。

融点: 144-145°C.

【0270】実施例150

1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-7-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化227】



N-(9-フルオレニルメトキシカルボニル)-D-トリプトファン(6.444g)およびDMF(0.14ml)のTHF(50ml)溶液にオキサリルクロリド(1.6ml)のTHF溶液(10ml)を0°Cで滴下した。反応液を0°Cで1時間攪拌後、濃縮した。残さの酢酸エチル(15ml)溶液を、7-クロロ-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(1.128g)の酢酸エチル(30ml)溶液および飽和重曹水(25ml)の混合液に0°Cで滴下した。室温で1時間攪拌後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、7-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[2-(R)-(9-フルオ

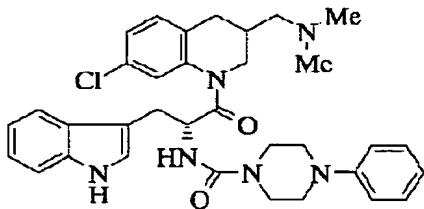
ニルメトキシ)カルボニルアミノ-3-(インドール-3-イ
ル)プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(1.70
4g)を得た。このメタノール溶液(30ml)に室温でピペリ
ジン(1.4ml)を加えた。反応液を室温で15時間攪拌後、
濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー¹⁰
(展開溶媒: 酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、
標題化合物(1.012g)を得た。

IR(KBr) : 3293, 2938, 1651, 1487, 1456, 1412, 135
4, 1094, 743 cm^{-1} .

【0271】実施例151

7-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-
(インドール-3-イル)-2-[(R)-(4-フェニルピペラジン-1-
イル)カルボニルアミノ]プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラ
ヒドロキノリン

【化228】



1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-7-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(153mg)およびN-エチルジイソプロピルアミン(0.13ml)のアセトニトリル溶液(5ml)に炭酸N, N'-ジスクシンイミジル(96mg)を加えた。室温で30分間攪拌後、反応液に1-フェニルピペラジン(62mg)およびN-エチルジイソプロピルアミン(0.07ml)のTHF溶液(5ml)を加えた。反応液を室温でさらに15時間攪拌後、10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(148mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr) : 3262, 2971, 1636, 1599, 1489, 1233, 995, 758, 743, 694 cm^{-1} .

【0272】以下の実施例化合物152および153は実施例151と同様の方法により合成した。

実施例152

7-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1-[3-(インドール-3-イル)-2-[(R)-4-(2-オキソ-2,3-ヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジノカルボニルアミノ]プロパノイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

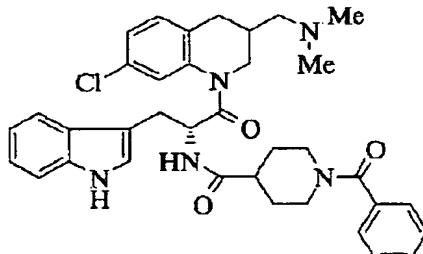
【化229】

IR(KBr) : 3225, 2971, 1694, 1485, 1246, 1235, 741, 696 cm^{-1} .

【0273】実施例153

1-ベンゾイル-N-[(R)-2-[7-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル]-1-[3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-4-ピペリジンカルボキサミド

【化230】



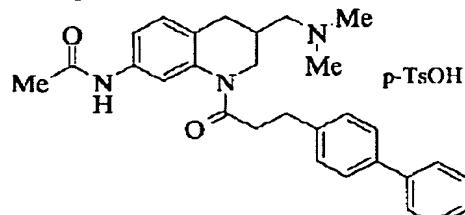
1-[2-(R)-アミノ-3-(インドール-3-イル)プロパノイル]-7-クロロ-3-(R,S)-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン(159mg)、1-ベンゾイル-4-ピペリジンカルボン酸(97mg)およびHOBt(66mg)をアセトニトリル(10ml)に加えた混合液にWSC(97mg)を室温で加えた。反応液を室温で16時間攪拌後、反応液に10%炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、標題化合物(239mg)を非晶状粉末として得た。

IR(KBr) : 3279, 2942, 1634, 1447, 1281, 741, 710 cm^{-1} .

【0274】実施例154

7-アセチルアミノ-1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン p-トルエンスルホン酸塩

【化231】



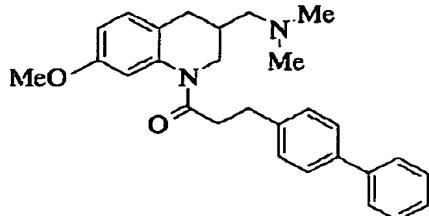
50 標題化合物は実施例1と同様の方法にて製造した。

融点: 234-236°C (再結晶溶媒: エタノール)。

【0275】実験例 155

1-[3-(4-ビフェニル)プロパノイル]-3-(N,N-ジメチルアミノ)メチル-7-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

【化232】



製剤例 1

(1) 実験例 56 で得られた化合物	5.0. 0 mg
(2) ラクトース	34. 0 mg
(3) トウモロコシ澱粉	10. 6 mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5. 0 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0. 4 mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20. 0 mg
計	120. 0 mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機により打錠し、錠剤を得た。

【0277】実験例 1

以下に本発明化合物の薬理作用を具体的に示すが、これらに限定されるものではない。なお、大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning)、1989年度版に記載の方法に従つた。

(1) ヒト・スマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (hSSTR4) DNAのクローニング
公知のヒトSSTR4 DNAの塩基配列 [Rohrerら、プロセッシング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユースエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA) 90巻、4196-4200頁、1993年] に基づき、DNAオリゴマー、S4-1 および S4-2 を合成した。S4-1 の配列は、5'-GGCTCGAGTCACC ATGAGCGCCCCCTCG-3' (配列番号: 1) であり、S4-2 の配列は、5'-GGGCTCGAG CTCCTCAGAAGGTGGTGG-3' (配列番号: 2) である。錆型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに上記DNAオリゴマーをそれぞれ 2.5 pmolずつ加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタゲン(株)) 2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行なった。反応液組成は、Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94°Cで1分間、66°Cで1分間、75°Cで2分間を 1 サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を 1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約 1.

30

40

kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法にしたがって回収し、HincII サイトで開裂したプラスミド pUC118 に接続し、コンピテントセルである大腸菌 (Escherichia coli) JM109 に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置 ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記のRohrerらの報告に記載された配列と完全に一致した。

【0278】(2) ヒト・スマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (hSSTR4) DNAの発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pAKKO-111を用いた。pAKKO-111 は次のようにして構築した。特開平5-076385号公報に記載の pT B1417 から制限酵素 (HindIII) および制限酵素 (ClaI) 处理によって SRα プロモーターおよび polyA 付加シグナルを含む 1.4 kb のDNA断片を得た。また、pT B348 (Naruo, K. et al. バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.)、128巻、256-264頁 (1985)) から制限酵素 (ClaI) および制限酵素 (SalI) 处理によりジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子 (dhfr) を含む 4.5 kb のDNA断片を得た。これらのDNA断片を T4 ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4 リガーゼにより連結し、pAKKO-1

標題化合物は実験例1と同様の方法にて製造した。

非晶状粉末

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.8-2.4 (4H, m), 2.18 (6H, s), 2.64-3.14 (5H, m), 3.16-3.36 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.92-4.10 (1H, m), 6.67 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.14-7.62 (1H, m).

【0276】

11 プラスミドを構築した。次に、ヒト・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド 5 μ gを制限酵素 (Xba I) で消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR4をコードする 1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、上記の発現ベクター pAKKO-111 (5.5 kb) 1 μ gを制限酵素 (Sal I) で消化し、ヒト・SSTR4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作製した。該発現ベクター断片と 1.2 kbのDNA断片とを T4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pA1-11-hSSTR4を得た。この形質転換体を大腸菌 (Escherichia coli) JM109 / pA1-11-hSSTR4 と標示した。

【0279】 (3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (hSSTR4) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現
CHO (dhfr⁻) 細胞 1×10^6 細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハム F12 培地で 24 時間培養し、この細胞に上記で得たヒト・SSTR4 DNA発現プラスミド pA1-11-hSSTR4、10 μ gをリン酸カルシウム法 (Cell Effect Transfection Kit; Pharmacia社製) で導入した。導入 24 時間後、培地を 10%透析ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、dhfr⁻ 細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR4受容体発現細胞株を測定用緩衝液 [50 mM トリス-塩酸、1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウム、0.1% BSA、0.2 mg/ml バシトラシン、10 μ g/ml ロイペプチド、1 μ g/ml ペプチド、200 units/ml アプロチニン (pH 7.5)] で希釈し、細胞数を 200 μ lあたり 2×10^4 個に調製した。200 μ lをチューブに分注し、5 nM [¹²⁵I]-ソマトスタチン-14 (2000 Ci/mmol, アマシャム社製) 2 μ lを添加し、25 °C、60 分間インキュベーションした。また、非特異的結合量 (NSB) を測定するために、ソマトスタチン-14 (10 μ M) 2 μ lを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液 [50 mM トリス-塩酸、1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウム (pH 7.5)] (1.5 ml) を添加し、GF/F ガラス繊維ろ紙 (Whatman社) でろ過、さらに同緩衝液 (1.5 ml) で洗浄した。ろ紙の [¹²⁵I] を γ -カウンターで測定した。かくして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、hSSTR4-1-2を選択した。

【0280】 (4) ラット・ソマトスタチンレセプター

蛋白質サブタイプ4 (rSSTR4) DNAのクローニング

公知のラットSSTR4 DNAの塩基配列 [Bito. Hら、J. Biol. Chem.、269巻、12722-12730頁、1994年] に基づき、DNAオリゴマー、S4-3 および S4-4 を合成した。S4-3の配列は、5'-AAGCATG AACACGCTGCAACTC-3' (配列番号: 3) あり、S4-4の配列は、5'-GGTTTCAG AAAGTAGTGGTCTT-3' (配列番号: 4) である。錫型としては、Sprague-Dawleyラットから染色体DNAを Easy-DNATM Kit (インビトロゲン (Invitrogen) 社製) を用いて調製したものを使用した。該DNA 0.5 ngに上記DNAオリゴマーをそれぞれ 25 pmolずつ加え、TaKaRa LAPCR Kit (タカラ (TaKaRa) 社製) を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行なった。反応条件は、95 °Cで 30 秒間、65 °Cで 2 分 30 秒間を 1 サイクルとして、30 サイクル繰り返した。反応液を 1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約 1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法にしたがって回収し、ORIGINAL TACLONINGKIT (Invitrogen社製) のベクター (pCRTM2.1 (商品名)) に接続し、コンピテントセルである大腸菌 (Escherichia coli) JM109 に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置 ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記のBito. Hらの報告に記載された配列と完全に一致した。

【0281】 (5) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (rSSTR4) DNAの発現プラスミドの構築
CHO細胞での発現ベクターとしては、上記の pAKKO-111 を用いた。上記で得られたラット・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド 5 μ gを制限酵素 (Eco RI) で消化し、T4 DNA polymerase 处理した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ラット・SSTR4をコードする 1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、上記の発現ベクター pAKKO-111 (5.5 kb) 1 μ gを制限酵素 (Cla I) で消化、T4 DNA polymerase、および Alkaline Phosphatase 处理し、ラット・SSTR4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作製した。該発現ベクター断片と 1.2 kbのDNA断片とを T4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からラット・SSTR4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pA1-11-rSSTR4を得た。この形質転換体を大腸菌 (Escherichia coli) JM

109/pA-1-11-rSSTR4と標示した。

(6) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (rSSTR4) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞 1×10^6 細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含む α -MEM培地 (リボヌクレオシド・デオキシヌクレオシド含有) で24時間培養し、この細胞に、上記で得たラット・SSTR4 DNA発現プラスミド1 pA-1-11-rSSTR4、10 μ gをリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含む α -MEM培地 (リボヌクレオシド・デオキシヌクレオシド不含) 培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、dhfr⁻細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を上記記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、rSSTR4-20-25を選択した。

【0282】(7) ソマトスタチンレセプター4を含有するCHO細胞膜画分の調製

ヒトおよびラット・ソマトスタチンレセプター4発現CHO細胞株、hSSTR4-1-2、あるいはrSSTR4-20-25 (1×10^6 個) を5 mM EDTAを添加したリン酸緩衝生理食塩水 (PBS-EDTA) に浮遊させ遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファー (10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH 7.5) を10 ml加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000×gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー [25 mM Tris-HCl、1 mM EDTA (エチレンジアミン四酢酸)、0.1% BSA (ウシ血清アルブミン)、0.25 mM PMSF (フェニルメチルスルホニルフルオライド)、1 μ g/ml ペプチダーゼ、20 μ g/ml ロイペプチダーゼ、10 μ g/ml フォスフォラミドン、pH 7.5] に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注して、-80°Cで保存し、使用の都度解凍して用いた。

【0283】実験例2

(1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR1 cDNAの塩基配列 [プロシージング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユースエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年] に基づき、DNAオリゴマーS1-1およびS1-2を合成し

た。S1-1の配列は、5'-GGTCGACCTCA GCTAGGATGTTCCCCAATG-3' (配列番号: 5) であり、S1-2の配列は、5'-GGTC GACCCGGGCTCAGAGCGTCGTGAT-3' (配列番号: 6) である。錫型としては、ヒト染色体DNA (クロントック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記のDNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Pfu DNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、該Pfu DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94°Cで1分間、63°Cで1分間、75°Cで2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に增幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hind IIサイトで開裂したpUC18に接続し、コンピテントセルであるエシレリヒアコリ (Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製造) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の文献に記載された配列と完全に一致した。

【0284】(2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAの発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pAKKO-111を用いた。pAKKO-111は次のように構築した。特開平5-076385号公報に記載のpTB1417からHind IIおよびC1a1処理によってSRαプロモーターおよびpolY A付加シグナルを含む1.4 kbのDNA断片を得た。また、pTB348 [バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 128, 256-264頁, 1985年] からCai IおよびSal I処理によりジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) 遺伝子を含む4.5 kbのDNA断片を得た。これらのDNA断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プラスミドを構築した。次に前記(1)で得られたヒト・SSTR1 DNA断片を有するプラスミド5 μ gを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR1をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクター-pAKKO-111 (5.5 kb) 1 μ gをSal Iで消化し、ヒト・SSTR1 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片

と 1. 2 kb の DNA 断片を T4 DNA リガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR1 DNA 断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pA1-11-SSTR1 を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ JM109/pA-1-11-SSTR1 と表示する。

【0285】(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNA の CHO (dhfr-) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr-) 細胞 1 × 10⁶ 細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、10% ウシ胎児血清を含むハム F12 培地で 24 時間培養し、この細胞に前記 (2) で得たヒト・SSTR1 cDNA 発現プラスミド pA-1-11-SSTR1、10 μg をリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入 24 時間後、培地を 10% 透析ウシ胎児血清を含む DMEM 培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHF R+ 細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ソマトスタチン蛋白質活性を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR1 cDNA 発現細胞株を測定用緩衝液 [50 mM のトリス塩酸、1 mM の EDTA、5 mM の塩化マグネシウム、0.1% の BSA、0.2 mg/ml のバシトラシン、10 μg/ml のロイペプチド、1 μg/ml のペプスタチン、200 units/ml のアプロチニン (pH 7.5)] で希釈し、細胞数を 200 μl 当たり 2 × 10⁴ 個に調整した。200 μl をチューブに分注し、5 nM [¹²⁵I]-ソマトスタチン-14 (2000 Ci/mmol, Amersham) 2 μl を添加し、25°C、60 分間インキュベーションした。また、非特異的結合量 (NSB) を測定するために、ソマトスタチン-14 (10⁻⁴ M) 2 μl を加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液 [50 mM のトリス塩酸、1 mM の EDTA、5 mM の塩化マグネシウム (pH 7.5)] (1.5 ml) を添加し、GF/F ガラス纖維ろ紙 (Whatman 社) でろ過、さらに同緩衝液 (1.5 ml) で洗浄した。ろ紙の [¹²⁵I] を γ-カウンターで測定した。このようにして、ソマトスタチン結合性の高い細胞株、SSTR1-8-3 を選択した。

【0286】(4) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNA のクローニング
公知のヒト・SSTR2 cDNA の塩基配列 [プロシージング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユースエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年] に基づき、DNA オリゴマー PT-1 および PT-2 を合成した。PT-1 の配列は、5'-GGTCGACACCA TGGACATGGCGGATGAG-3' (配列番

号: 7) であり、PT-2 の配列は、5'-GGTCGACAGTTTCAAGATACTGGTTGG-3'

(配列番号: 8) である。ヒト下垂体 cDNA (クロントック社、カタログ番号 7173-1) を鋳型として用いた。該 cDNA 1 ng に前記 DNA オリゴマーをそれぞれ 25 pmol 加え、Taq DNA ポリメラーゼ (宝酒造(株)) 2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、前記 Taq DNA ポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94°C で 30 秒間、52°C で 20 秒間、72°C で 60 秒間を 1 サイクルとして、30 サイクル繰り返した。反応液を 1% アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約 1.1 kb) の DNA 断片が特異的に増幅されていた。該 DNA 断片をアガロースゲルから常法に従つて回収し、Hinc II サイトで開裂した pUC118 に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109 に形質転換した。該 DNA 断片を含むプラスミドを有する形質転換体を 2 株 (No. 5 および No. 7) 選抜し、蛍光色素を用いた自動塩

基配列解析装置 373 ADNA シーケンサー (アプライドバイオシステム社製) で挿入 DNA 断片の塩基配列を確認したところ、No. 5 株の SalI-BstP1 間の 770 ベース断片の配列中に点変異が 1 ケ所確認され、No. 7 株の BstP1-SalI 間の 360 ベース断片の配列中に点変異が 1 ケ所確認された。そこで、No. 5 株の BstP1-SalI 断片および No. 7 株の BstP1-SalI を除いた残りの断片を、アガロース電気泳動で精製し、これらをライゲーション反応で繋げたプラスミドを構築した。本プラスミドの挿入 DNA 断片の塩基配列を確認したところ、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0287】(5) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNA の発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、前記 (2) 記載の pAKKO-111 を用いた。前記 (4) で得られたヒト・SSTR2 cDNA 断片を有するプラスミド 5 μg を制限酵素 SalI で消化した後、1% アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR2 をコードする 1.1 kb の DNA 断片を回収した。そして、前記発現ベクター pAKKO-111 (5.5 kb) 1 μg を SalI で消化し、ヒト・SSTR2 DNA 断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と 1.1 kb の DNA 断片を T4 DNA リガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR2 DNA 断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pAC01 を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pAC01 と表示す

る。

【0288】(6)ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2(SSTR2)DNAのCHO(dhfr-)細胞への導入と発現

CHO(dhfr-)細胞1X10⁶細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR2cDNA発現プラスミドpAC01、10μgをリン酸カルシウム法(Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia)で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ヒト・SSTR2を高発現する細胞株、SSTR2-HS5-9を選択した。

【0289】(7)ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3(SSTR3)DNAのクローニング
公知のヒト・SSTR3cDNAの塩基配列〔モレキュラーエンドクリノロジー(Mol. Endocrinol.)〕、6巻、2136-2142頁、1992年〕に基づき、DNAオリゴマー、S3-1およびS3-2を合成した。S3-1の配列は、5'-GGTCGACCTCAACCA TGGACATGCTTCATC-3' (配列番号: 9) であり、S3-2の配列は、5'-GGTCGAC TTTCCCCAGGCCCTACAGGTA-3' (配列番号: 10) である。錆型としては、ヒト染色体DNA(クロントック社、カタログ番号CL6550-1)を用いた。該DNA 0.5ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ(ストラタジーン(株))2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.3kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0290】(8)ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3(SSTR3)DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(7)で得られたヒト・SSTR3DNA断片を有するプラスミド5μgを制限酵素SaiIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR3をコードする1.3kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111(5.5kb)1μgをSaiIで消化し、ヒト・SSTR3DNA断片を挿入す

るためのクローニング部位を作成した。該発現ベクターと1.3kbのDNA断片とをT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR3DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA-1-11-SSTR3を得た。この形質転換体をエッセリヒアコリ(Escherichia coli)JM109/pA-1-11-SSTR3と表示する。

【0291】(9)ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3(SSTR3)DNAのCHO(dhfr-)細胞への導入と発現

CHO(dhfr-)細胞1X10⁶細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR3DNA発現プラスミドpA-1-11-SSTR3、10μgをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR3-15-19を選択した。

【0292】(10)ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ(SSTR5)DNAのクローニング
公知のヒト・SSTR5cDNAの塩基配列〔Biochem.

Biophys. Res. Commun., 195巻, 844-852頁、1993年〕に基づき、DNAオリゴマー、S5-1およびS5-2を合成した。S5-1の配列は、5'-GGTCGACCACTGGAGCCCTGT TCCC-3' (配列番号: 11) であり、S5-2の配列は、5'-CCGTCGACACTCTCACAG CTTGCTGG-3' (配列番号: 12) である。錆型としては、ヒト染色体DNA(クロントック社、カタログ番号CL6550-1)を用いた。該DNA 0.5ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ(ストラタジーン(株))2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.1kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記(1)記載の方法により該DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

【0293】(11)ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5(SSTR5)DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(10)で得られたヒト・SSTR5DNA断片を有するプラスミド5 μ gを制限酵素SalIで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR5をコードする1.1kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111(5.5kb)1 μ gをSalIで消化し、ヒト・SSTR5DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1kbのDNA断片とをT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR5DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR5を得た。この形質転換体をエシエリヒアコリ(Escherichia coli)JM109/pA-1-11-SSTR5と表示する。

【0294】(12)ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5(SSTR5)DNAのCHO(dhfr⁻)細胞への導入と発現

CHO(dhfr⁻)細胞1X10⁶細胞を、直径8cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むHAM F12培地で24時間培養し、この細胞に前記(11)で得たヒト・SSTR5cDNA発現プラスミドpA-1-11-SSTR5、10 μ gをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むD MEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁻細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって單一

(結果)

実施例番号	IC ₅₀ (μ M)		
	SSTR2	SSTR3	SSTR4
56			0.007
88	0.009	0.0008	
89	0.003	0.002	

また、実施例56で得られた化合物のラットSSTR4に対するIC₅₀値は10nMであった。これより、本発明の化合物(I)またはその塩は、ヒトおよびラットのソマトスタチン受容体結合阻害作用を有することがわかる。

【0296】実験例4

ラットアストロサイトにおけるフォルスコリン刺激cAMP蓄積に対する抑制作用

細胞内アデノシン3',5'-1リン酸(cAMP)蓄積量を測定するため、McCarthy, K. D. らの方法(Cell B

細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバイオインデイングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR5-32-4を選択した。

【0295】実験例3 125 I-ソマトスタチン結合阻害率の測定

実験例1および2で調製した各膜画分を使って、被検物質の受容体結合阻害率(%)を求めた。膜画分をアッセイ用バッファーで希釈して、3 μ g/mlとし、チューブに173 μ lずつ分注した。被検物質を溶解したDMSO溶液2 μ lと、200pMの放射標識化ソマトスタチントリウム(125 I-ソマトスタチントリウム:アマシャム社製)25 μ lとを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO2 μ lと200pMの 125 I-ソマトスタチントリウム25 μ lとを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合を測定するために、100 μ MのソマトスタチントリウムのDMSO溶液2 μ lと200pMの 125 I-ソマトスタチントリウム25 μ lとを添加した反応液も同時に調製した。25℃で60分間反応させた後、ポリエチレンイミン処理したワットマングラスフィルター(GF-B)を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、 γ -カウンターを用いてろ紙上に残った 125 I-ソマトスタチントリウムの放射活性を測定した。下式を計算して、各被検物質の結合阻害率(%)を求めた。

$$(TB-SB) / (TB-NSB) \times 100$$

SB: 化合物を加えたときの放射活性

TB: 最大結合放射活性

NSB: 非特異結合放射活性

また、被検物質の濃度を変化させて阻害率を求め、結合を50%阻害する被検物質の濃度(IC₅₀値)をHillプロットより算出した。

iology, 85巻, 890-920頁, 1980年)に準じて調製した新生児ラットアストロサイトを24穴プレートにコンフルエントになるまで増殖させた。該細胞を1mlの培地A[ダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)、20mM $2-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル)エタンスルホン酸(HEPES)(pH 7.5)、0.2%牛血清アルブミン、0.2mM 3-イソブチル-1-メチルキサンチン(IBMX)]で2回洗浄した後、400 μ lの培地Aを各穴に加え、37℃で1時間インキュベートした。50 μ lのソマトスタチントリウム溶液(終濃度)あるいは種々の濃度の被検物質と50 $\mu$$

1のフォルスコリン溶液(終濃度100nM)とを各穴に加え、37℃で30分間インキュベートした。細胞を1mlの培地Aで2回洗浄した後、500μlの培地Aと100μlの20%過塩素酸水溶液を各穴に加え、20分間4℃で静置することにより細胞を溶解した。この溶解液をエッペンドルフチューブに移し、遠心分離(15,000 rpm、10分間)し、上清液500μlを別のエッペンドルフチューブに移して1.5M水酸化カリウムを含む60 mM HEPES水溶液で中和した。この抽出液中に含まれるcAMPの量をアマシャム社製のキット(cAMP EIAシステム)を用いて測定した。

(結果) フォルスコリン(10μM)刺激時の細胞内cAMP蓄積をソマトスタチン-14(10 nM)は83%、実施例56で得られた化合物(10 nM)は43%阻害した。これより、実施例56で得られた化合物は、ラットソマトスタチンレセプターに対し、アゴニスト作用を有することが明らかとなった。

【0297】

【発明の効果】本発明の化合物(I)またはその塩は、優れたソマトスタチン受容体結合作用を有し、毒性も低い。また、本発明の化合物(I')も、優れたソマトスタチン受容体結合作用を有し、毒性も低い。したがって、化合物(I)および(I')は、哺乳動物の細胞内情報伝達系の異常(例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など)、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモン、増殖因子、生理活性物質などの產生および(または)分泌の異常を伴う疾患などに有用である。

【0298】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.
<120> Amine Compounds, Their Production and Use
<130> A99065
<150> JP 10-096422
<151> 1998-04-08
<150> JP 10-345328
<151> 1998-12-04
<160> 12
<210> 1
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223>
<400> 1
GGCTCGAGTC ACCATGAGCG CCC
CCTCG 28
<210> 2

<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223>
<400> 2
GGGCTCGAGC TCCTCAGAAG GTG
GTGG 27
<210> 3
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223>
<400> 3
AAGCATGAAC ACGCCTGCCT CTC
23
<210> 4
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223>
<400> 4
GGTTTTCAGA AAGTAGTGGT CTT
23
<210> 5
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223>
<400> 5
GGTCGACCTC AGCTAGGATG TTC
CCCAATG 30
<210> 6
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
40 <220>
<223>
<400> 6
GGTCGACCCG GGCTCAGAGAGC G
TCGTGAT 28
<210> 7
<211> 28
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
50 <223>

<4 0 0> 7	<2 1 3> Artificial Sequence
GGTCGACACC ATGGACATGG CGG	<2 2 0>
ATGAG 28	<2 2 3>
<2 1 0> 8	<4 0 0> 10
<2 1 1> 26	GGTCGACTTT CCCCAGGCC CTA
<2 1 2> DNA	CAGGTA 29
<2 1 3> Artificial Sequence	<2 1 0> 11
<2 2 0>	<2 1 1> 28
<2 2 3>	<2 1 2> DNA
<4 0 0> 8	10 <2 1 3> Artificial Sequence
GGTCGACAGT TCAGATACTG GTT	<2 2 0>
TGG 26	<2 2 3>
<2 1 0> 9	<4 0 0> 11
<2 1 1> 30	GGTCGACAC CATGGAGCCC CTG
<2 1 2> DNA	TTCccc 28
<2 1 3> Artificial Sequence	<2 1 0> 12
<2 2 0>	<2 1 1> 26
<2 2 3>	<2 1 2> DNA
<4 0 0> 9	<2 1 3> Artificial Sequence
GGTCGACCTC AACCATGGAC ATG 20	<2 2 0>
CTTCATC 30	<2 2 3>
<2 1 0> 10	<4 0 0> 12
<2 1 1> 29	CCGTCGACAC TCTCACAGCT TGC
<2 1 2> DNA	TGG 26

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ^	識別記号	F 1	マーク' (参考)
A 6 1 P	25/24	A 6 1 K 31/00	6 2 6 L
	27/06		6 2 7 C
	35/00		6 3 5
	37/02		6 3 7 B
	43/00		6 4 3 D
A 6 1 K	31/438	31/435	6 0 7
	31/47	31/47	
	31/4709		6 0 3
	31/496	31/495	6 0 1
	31/498		6 0 4
	31/506	31/505	6 0 1
	31/5377	31/535	6 0 6
	31/55	31/55	
C 0 7 D	215/58	C 0 7 D 215/58	
	223/16	223/16	B
	241/42	241/42	
	401/06	401/06	
	401/10	401/10	
	401/14	401/14	
	405/06	405/06	
	409/10	409/10	

413/06
413/14
417/06
417/14
471/10 101

413/06
413/14
417/06
417/14
471/10 101

(72)発明者 寺内 淳
大阪府池田市鉢塚3丁目3番5-204号
(72)発明者 遠藤 聰史
大阪府高槻市上土室1丁目10番6-103号

Fターム(参考) 4C031 BA02 QA01
4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02
BB03 BB04 BB06 BB09 CC14
CC19 CC26 CC29 CC42 CC52
CC58 CC62 CC76 CC81 CC92
DD06 DD10 DD12 DD14 DD19
DD58 EE01
4C065 AA15 AA18 BB09 CC09 DD02
EE02 HH09 JJ01 KK09 LL01
PP03 PP07 PP16
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC28
BC32 BC39 BC42 BC50 BC52
BC69 BC71 BC82 CB09 GA02
GA04 GA07 GA08 GA09 GA10
GA12 MA01 MA04 NA07 NA14
NA15 ZA08 ZA12 ZA33 ZB26
ZC03 ZC35 ZC41 ZC42

THIS PAGE BLANK (USPTO)